

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

▼ Данный лекарственный препарат подлежит дополнительному мониторингу. Это позволит быстро выявить новую информацию по безопасности. Мы обращаемся к специалистам системы здравоохранения с просьбой сообщать о любых подозреваемых нежелательных реакциях. Порядок сообщения о нежелательных реакциях представлен в разделе 4.8.

1. НАИМЕНОВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

Арейма, 200 мг, лиофилизат для приготовления концентрата для приготовления раствора для инфузий.

2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ

Действующее вещество: камрелизумаб*.

Каждый флакон содержит 200 мг камрелизумаба.

Каждый мл концентрата содержит 40 мг камрелизумаба.

* Камрелизумаб – это гуманизированное моноклональное антитело IgG4/каппа изотипа, селективно блокирующее взаимодействие между PD-1 и его лигандами PD-L1 и PD-L2. Получено с использованием клеток яичников китайского хомячка по технологии рекомбинантной ДНК.

Вещества, наличие которых надо учитывать в составе лекарственного препарата: натрий (см. раздел 4.4).

Полный перечень вспомогательных веществ приведен в разделе 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

Лиофилизат для приготовления концентрата для приготовления раствора для инфузий. Порошок или масса белого или почти белого цвета.

4. КЛИНИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ

4.1. Показания к применению

Препарат Арейма показан к применению у взрослых.

Рак пищевода

Препарат Арейма в качестве монотерапии показан к применению для лечения местнораспространенного или метастатического плоскоклеточного рака пищевода при прогрессировании заболевания после предшествующей химиотерапии или непереносимости 1 линии терапии.

Препарат Арейма показан к применению для лечения неоперабельного местнораспространенного, рецидивирующего или метастатического плоскоклеточного рака пищевода в комбинации с паклитакселом и цисплатином в качестве 1 линии терапии.

Рак носоглотки

Препарат Арейма показан к применению для лечения рецидивирующего или метастатического рака носоглотки в комбинации с цисплатином и гемцитабином в качестве 1 линии терапии.

Немелкоклеточный рак легкого

Препарат Арейма показан к применению для лечения местнораспространенного или метастатического неплоскоклеточного немелкоклеточного рака легкого при отсутствии мутаций в генах эпидермального фактора роста (EGFR) или киназы анапластической лимфомы (ALK) в комбинации с пеметрекседом и карбоплатином в качестве 1 линии терапии.

Препарат Арейма показан к применению для лечения местнораспространенного или метастатического плоскоклеточного немелкоклеточного рака легкого (НМРЛ) в комбинации с паклитакселом и карбоплатином в качестве 1 линии терапии.

4.2. Режим дозирования и способ применения

Лечение следует начинать и проводить только под контролем квалифицированного онколога.

Режим дозирования

Монотерапия

Рекомендуемая доза препарата Арейма при монотерапии пациентов с раком пищевода составляет 200 мг каждые 2 недели, вводимая внутривенно (в/в), до прогрессирования заболевания или развития признаков неприемлемой токсичности.

Комбинированная терапия

Рак пищевода, рак носоглотки, немелкоклеточный рак легкого (1 линия терапии)

Рекомендуемая доза препарата Арейма у пациентов с раком носоглотки в комбинации с цисплатином и гемцитабином, у пациентов с раком пищевода в комбинации с паклитакселом и цисплатином, у пациентов с неплоскоклеточным НМРЛ в комбинации с пеметрекседом и карбоплатином, у пациентов с плоскоклеточным НМРЛ в комбинации с паклитакселом и карбоплатином составляет 200 мг каждые 3 недели, вводимая в/в, до прогрессирования заболевания или развития признаков неприемлемой токсичности.

При применении в сочетании с химиотерапией следует вводить сначала препарат Арейма в виде внутривенной капельной инфузии, а затем – химиотерапию с интервалом не менее 30 минут.

Длительность терапии

Лечение препаратом Арейма проводят до прогрессирования заболевания или развития признаков неприемлемой токсичности. Наблюдались атипичные ответы (т.е. первоначальное кратковременное увеличение размера опухоли или небольшие новые очаги в течение первых нескольких месяцев с последующим уменьшением размера опухоли). У клинически стабильных пациентов с начальными признаками прогрессирования заболевания лечение камрелизумабом может быть продолжено до момента подтверждения прогрессирования заболевания после оценки общей клинической пользы продолжения лечения камрелизумабом.

Временная или полная отмена терапии

Не рекомендуется увеличение или уменьшение дозы препарата Арейма. Следует временно или полностью прекратить терапию препаратом Арейма для управления нежелательными реакциями (НР) в соответствии с Таблицей 1.

Таблица 1. Рекомендуемые изменения дозы (см. раздел 4.4)

Нежелательные реакции	Степень тяжести [‡]	Изменение дозы
Реактивная пролиферация эндотелия капилляров*	3 степень	Прекратить терапию до снижения НР до 0–1 степени
	4 степень	Прекратить терапию
Иммуноопосредованные нежелательные реакции		
Пневмонит	2 степень	Прекратить терапию до снижения НР до 0–1 степени

	3 или 4 степень, или рецидивирующие НР 2 степени	Прекратить терапию
Диарея и колит	2 или 3 степень	Прекратить терапию до снижения НР до 0–1 степени
	4 степень	Прекратить терапию
Гепатит	2 степень (АСТ и АЛТ в 3–5 раз выше ВГН или ОБ в 1,5–3 раза выше ВГН)	Прекратить терапию до снижения НР до 0–1 степени
	3 или 4 степень (АСТ и АЛТ > 5 раз выше ВГН или ОБ > 3 раза выше ВГН)	Прекратить терапию
Нефрит	Повышение сывороточного креатинина 2 или 3 степени	Прекратить терапию до снижения НР до 0–1 степени
	Повышение сывороточного креатинина 4 степени	Прекратить терапию
Эндокринопатии	Гипотиреоз 2 или 3 степени Гипертиреоз 2 или 3 степени Гипофизит 2 или 3 степени Недостаточность коры надпочечников 2 степени Гипергликемия или сахарный диабет 3 степени	Прекратить терапию до снижения НР до 0–1 степени
	Гипотиреоз 4 степени Гипертиреоз 4 степени Гипофизит 4 степени Недостаточность коры надпочечников 3 или 4 степени Гипергликемия или сахарный диабет 4 степени	Прекратить терапию
Кожные реакции	НР 3 степени или подозрение на ССД или ТЭН	Прекратить терапию до снижения НР до 0–1 степени
	НР 4 степени или подтвержденный ССД или ТЭН	Прекратить терапию
Тромбоцитопения	3 степень	Прекратить терапию до снижения НР до 0–1 степени
	4 степень	Прекратить терапию
Другие иммуноопосредованные нежелательные реакции	Повышение активности амилазы или липазы в крови 3 или 4 степени Панкреатит 2 или 3 степени Миокардит** 2 степени Другие развивающиеся впервые иммуноопосредованные НР 2 или 3 степени	Прекратить терапию до снижения НР до 0–1 степени
	Панкреатит 4 степени или рецидивирующий панкреатит любой степени Миокардит 3 или 4 степени	Прекратить терапию

	Энцефалит 3 или 4 степени Другие развивающиеся впервые иммуноопосредованные НР 2 или 3 степени	
Рецидивирующие или персистирующие НР	Рецидивирующие НР 3 или 4 степени (за исключением эндокринопатий) НР 2 или 3 степени, которые не уменьшаются до 0–1 степени в течение 12 недель после последнего применения (за исключением эндокринопатий) Не удается снизить дозу ГКС до эквивалентной 10 мг/кг преднизона в течение 12 недель после последнего применения	Прекратить терапию
Инфузионная реакция	2 степень	Приостановить или снизить скорость инфузии, возобновить при уменьшении выраженности симптомов и тщательно контролировать состояние пациента.
	3 или 4 степень	Прекратить терапию

АСТ=аспартатаминотрансфераза, АЛТ=аланинаминотрансфераза, ВГН=верхняя граница нормы, ОБ=общий билирубин, ССД=синдром Стивенса-Джонсона, ТЭН=токсический эпидермальный некролиз, ГКС=глюкокортикостероиды

‡ Оценки токсичности приведены согласно классификации Национального института рака США (NCI-CTCAE, издание 5.0).

* Реактивная пролиферация эндотелия капилляров классифицировалась в соответствии с «Руководством Китайского общества клинической онкологии (CSCO) по управлению токсичностью, связанной с ингибиторами иммунных контрольных точек, 2019 г.»

** Безопасность возобновления лечения камрелизумабом после улучшения течения миокардита до 0–1 степени не установлена.

Особые группы пациентов

Лица пожилого возраста

Коррекция дозы препарата у пациентов пожилого возраста не требуется.

Пациенты с почечной недостаточностью

Не требуется коррекция дозы препарата у пациентов с почечной недостаточностью легкой степени тяжести (см. раздел 5.2). Безопасность и эффективность применения камрелизумаба у пациентов с почечной недостаточностью средней и тяжелой степени тяжести не установлены, в связи с чем применение препарата Арейма не рекомендуется (см. раздел 5.2).

Пациенты с печеночной недостаточностью

Не требуется коррекция дозы препарата у пациентов с печеночной недостаточностью легкой степени тяжести. Безопасность и эффективность применения камрелизумаба у пациентов с печеночной недостаточностью средней и тяжелой степени тяжести не установлены, в связи с чем применение препарата Арейма не рекомендуется (см. раздел 5.2).

Дети

Безопасность и эффективность препарата Арейма у детей в возрасте от 0 до 18 лет не установлены. Данные отсутствуют.

Способ применения

Препарат Арейма следует вводить внутривенно в виде инфузии в течение 30–60 минут. Не следует вводить препарат струйно или болюсно. Подготовка препарата к введению и внутривенная инфузия должны осуществляться только квалифицированным медицинским персоналом с соблюдением требований асептики.

Инструкции по приготовлению концентрата и восстановленного раствора см. в разделе 6.6.

4.3. Противопоказания

- гиперчувствительность к камрелизумабу или к любому из вспомогательных веществ, перечисленных в разделе 6.1.

4.4. Особые указания и меры предосторожности при применении

Прослеживаемость

Для улучшения прослеживаемости биологических лекарственных препаратов необходимо точно фиксировать наименование и номер серии применяемого препарата.

Реактивная пролиферация эндотелия капилляров

Реактивная пролиферация эндотелия капилляров развивается преимущественно на поверхности кожи, реже – на слизистой оболочке полости рта, носа или на конъюнктиве. Первыми признаками реактивной пролиферации эндотелия капилляров, возникающей на коже, являются ярко-красные пятна диаметром ≤ 2 мм, в дальнейшем диаметр поражения может увеличиваться с образованием узелковых, реже – очаговых поражений ярко-красного или темно-красного цвета. Необходимо проводить мониторинг признаков развития ангиодисплазии и в зависимости от тяжести состояния назначать лечение как описано в Таблице 2.

Таблица 2. Критерии оценки течения реактивной пролиферации эндотелия капилляров и рекомендуемое лечение

Степень тяжести [†]	Признаки	Рекомендуемое лечение
1 степень	Одиночные пятна, диаметром ≤ 10 мм, с геморрагическими язвами или без таковых	Продолжать применение препарата, на области тела, склонные к трению, наложить марлевые повязки для предотвращения кровотечения. Пациентам с геморрагическими язвами следует накладывать компрессионные повязки для остановки кровотечения.
2 степень	Одиночные пятна, диаметром > 10 мм, с геморрагическими язвами или без таковых	Продолжать применение препарата, на области тела, склонные к трению, наложить марлевые повязки для предотвращения кровотечения. Пациентам с геморрагическими язвами следует накладывать компрессионные повязки для остановки кровотечения или назначать местное лечение (например, лазерная коагуляция или хирургическое иссечение). Следует назначать лечение для предотвращения инфицирования язв.

3 степень	Генерализованная сыпь, с возможным присоединением кожной инфекции, может потребоваться госпитализация	Прекратить терапию до снижения НР до ≤ 1 степени, после возобновить применение препарата. На области тела, склонные к трению, наложить марлевые повязки для предотвращения кровотечения. Пациентам с геморрагическими язвами следует накладывать компрессионные повязки для остановки кровотечения или назначать местное лечение (например, лазерная коагуляция или хирургическое иссечение). Следует назначать препараты для лечения сопутствующей инфекции.
4 степень [†]	Множественная генерализованная сыпь, жизнеугрожающее состояние	Прекратить терапию и немедленно оказать медицинскую помощь
5 степень [‡]	Летальный исход	

[†] Оценка тяжести приведена в соответствии с «Руководством Китайского общества клинической онкологии (CSCO) по управлению токсичностью, связанной с ингибиторами иммунных контрольных точек, 2019 г.».

[‡] В ходе клинических исследований при применении камрелизумаба не выявлены жизнеугрожающие (4 степень) и летальные (5 степень) НР.

При развитии данной НР следует избегать царапин и трения, на области тела, склонные к трению, наложить марлевые повязки для предотвращения кровотечения. Пациентам с геморрагическими язвами следует накладывать компрессионные повязки для остановки кровотечения. При повторных кровотечениях следует назначать местное лечение (например, лазерная коагуляция или хирургическое иссечение). При сопутствующих кожных инфекциях следует назначать соответствующие препараты местного действия. В некоторых случаях реактивная пролиферация эндотелия капилляров развивается не на коже (на конъюнктиве, внешнем или внутреннем углу глаза, на слизистой оболочке полости рта, горла или других органов желудочно-кишечного тракта, или на слизистой оболочке других органов). При обнаружении пациентом симптомов и признаков реактивной пролиферации эндотелия капилляров при необходимости дополнительно следует провести анализ кала на скрытую кровь, эндоскопическое обследование, визуализирующее обследование.

Иммуноопосредованные нежелательные реакции

У пациентов, получавших препарат Арейма, отмечались иммуноопосредованные НР, включая тяжелые, и случаи с летальным исходом. Иммуноопосредованные НР могут возникать во время лечения и после отмены терапии препаратом Арейма и затрагивать любой орган.

При подозрении на иммуноопосредованные НР требуется провести тщательную оценку с целью подтвердить этиологию или исключить другие возможные причины. Большинство иммуноопосредованных НР обратимы и могут контролироваться посредством временной отмены терапии препаратом Арейма, применения глюкокортикостероидов (ГКС) и/или симптоматической терапии. В большинстве случаев требовалось временно отменить терапию препаратом Арейма при развитии большинства НР 2 степени и отдельных НР 3 или 4 степени. При развитии иммуноопосредованных НР 4 степени и некоторых НР 3 степени потребовалась отмена лечения (см. раздел 4.2). При развитии иммуноопосредованных НР 3 степени, 4 степени, а также отдельных НР 2 степени следует назначить ГКС в дозе, эквивалентной 1–2 мг/кг/день преднизона, или другое подходящее лечение вплоть до улучшения до 1 или менее степени тяжести. Дозу ГКС необходимо постепенно снижать в течение не менее 1 месяца до прекращения применения, так как быстрое снижение дозы может привести к ухудшению течения НР или рецидиву НР. У пациентов, у которых иммуноопосредованные НР не

поддаются контролю при применении ГКС, может быть рассмотрена возможность назначения других системных иммунодепрессантов.

При возникновении другого эпизода НР 3 степени, отсутствии улучшений НР 2 или 3 степени в течение 12 недель после последней инфузии до 0–1 степени (за исключением эндокринопатий), или, если доза ГКС не снижена до ≤ 10 мг/день в пересчете на преднизон, в течение 1 недели, необходимо полностью прекратить применение препарата Арейма.

Иммуноопосредованный пневмонит

У пациентов, получавших препарат Арейма, сообщалось о случаях развития пневмонита, включая случаи с летальным исходом (см. раздел 4.8). Необходимо проводить активное наблюдение за пациентами в отношении признаков и симптомов пневмонита. При подозрении на пневмонит необходимо провести рентгенологическое исследование для исключения других причин. Временно отменяют терапию препаратом Арейма при пневмоните 2 степени тяжести и полностью отменяют при 3 или 4 степени тяжести пневмонита или рецидиве пневмонита 2 степени тяжести (см. раздел 4.2).

Иммуноопосредованные диарея и колит

У пациентов, получавших препарат Арейма, сообщалось о случаях развития диареи и колита, включая случаи с летальным исходом (см. раздел 4.8). Необходимо проводить активное наблюдение за пациентами в отношении признаков и симптомов колита, таких как боль в животе, диарея (иногда с примесью крови и слизи в стуле), развитие инфекций, а также исключить другие причины его развития. Временно отменяют применение препарата Арейма при 2 или 3 степени тяжести диареи или колита и полностью отменяют при колите 4 степени тяжести или рецидиве колита 3 степени тяжести (см. раздел 4.2).

При подозрении на перфорацию кишечника необходимо провести эндоскопическое и визуализирующее обследование.

Иммуноопосредованный гепатит

У пациентов, получавших препарат Арейма, сообщалось о случаях развития гепатита, включая случаи с летальным исходом (см. раздел 4.8). Необходимо проводить наблюдение за пациентами в отношении динамики показателей печени и симптомов гепатита (ежемесячно), развития инфекций и исключить другие причины. В случае развития иммуноопосредованного гепатита оценку показателей печени следует проводить чаще. Временно или полностью отменяют терапию препаратом Арейма в соответствии с уровнем повышения активности ферментов печени (см. раздел 4.2, Таблица 1).

Иммуноопосредованный нефрит

У пациентов, получавших препарат Арейма, сообщалось о случаях развития нефрита (см. раздел 4.8). Необходимо проводить наблюдение за пациентами в отношении изменения функции почек (ежемесячно) и исключить другие причины. У большинства пациентов повышение сывороточного креатинина не сопровождается клиническими симптомами. Временно отменяют терапию препаратом Арейма в случае развития нефрита 2 или 3 степени тяжести и полностью отменяют при 4 степени тяжести нефрита (см. раздел 4.2).

Иммуноопосредованные эндокринопатии

Гипертиреоз и гипотиреоз

У пациентов, получавших препарат Арейма, сообщалось о нарушениях со стороны щитовидной железы, включая гипертиреоз, гипотиреоз и тиреоидит (см. раздел 4.8). Требуется наблюдение за пациентами в отношении изменения функции щитовидной железы и клинических признаков и симптомов нарушений щитовидной железы. При гипотиреозе 2 или 3 степени временно отменяют применение препарата и при необходимости назначают заместительную гормональную терапию. При гипертиреозе 2 или 3 степени временно отменяют применение препарата и при необходимости назначают симптоматическое лечение. При подозрении на острый тиреоидит временно отменяют применение препарата и при

необходимости назначают соответствующее лечение. При разрешении симптомов гипотиреоза и гипертиреоза и восстановлении функции щитовидной железы возможно возобновить применение препарата Арейма. Полностью отменяют терапию препаратом Арейма при 4 степени тяжести гипертиреоза или гипотиреоза (см. раздел 4.2). Следует постоянно оценивать функцию щитовидной железы для своевременного назначения заместительной гормональной терапии.

Гипофизит

У пациентов, получавших препарат Арейма, сообщалось о случаях развития гипофизита (см. раздел 4.8). Необходимо проводить активное наблюдение за пациентами в отношении признаков и симптомов гипофизита (включая гипопитуитаризм и вторичную недостаточность функции надпочечников) и исключить другие причины его развития. При гипофизите 2 или 3 степени временно отменяют применение препарата и при необходимости назначают заместительную гормональную терапию. При подозрении на острый гипофизит назначают ГКС. Полностью отменяют терапию препаратом Арейма при 4 степени тяжести гипофизита (см. раздел 4.2). Следует постоянно оценивать функции надпочечников и концентрацию ГКС для подтверждения эффективности заместительной терапии ГКС.

Недостаточность функции надпочечников

У пациентов, получавших препарат Арейма, сообщалось о случаях развития недостаточности функции надпочечников (см. раздел 4.8). Необходимо проводить наблюдение за пациентами в отношении признаков и симптомов недостаточности функции надпочечников. Временно отменяют терапию препаратом Арейма в случае 2 степени тяжести и при необходимости назначают заместительную гормональную терапию вплоть до разрешения симптомов. Полностью отменяют терапию препаратом Арейма при недостаточности функции надпочечников 3 или 4 степени тяжести (см. раздел 4.2). Следует постоянно оценивать функции надпочечников и концентрацию гормонов для подтверждения эффективности заместительной терапии ГКС.

Гипергликемия и диабет

У пациентов, получавших препарат Арейма, сообщалось о случаях развития гипергликемии и сахарного диабета (СД) 1 типа (см. раздел 4.8). Необходимо проводить наблюдение за пациентами в отношении гипергликемии или других признаков и симптомов СД. При необходимости назначают заместительную терапию инсулином. При плохо контролируемом СД 1 типа временно отменяют терапию препаратом Арейма и при необходимости назначают заместительную терапию инсулином вплоть до разрешения симптомов. Полностью отменяют терапию препаратом Арейма при СД 4 степени тяжести (см. раздел 4.2). Следует постоянно оценивать концентрацию глюкозы в крови для подтверждения эффективности заместительной терапии инсулином.

Иммуноопосредованные кожные реакции

У пациентов, получавших препарат Арейма, сообщалось о случаях развития кожных реакций (см. раздел 4.8). Необходимо проводить наблюдение за пациентами в отношении предполагаемых кожных реакций тяжелой степени и исключить другие причины. При кожных реакциях 1 или 2 степени применение препарата можно продолжить, дополнительно следует назначить симптоматическую терапию или ГКС наружного применения. При кожных реакциях 3 степени тяжести, появлении признаков или симптомов развития ССД или ТЭН временно отменяют терапию препаратом Арейма и назначают симптоматическую терапию, системные или наружные ГКС. Если развиваются кожные реакции 4 степени или ССД или ТЭН подтверждены, полностью отменяют терапию препаратом Арейма (см. раздел 4.2).

У пациентов, получавших препарат Арейма, сообщалось о случаях развития ССД и ТЭН (см. раздел 4.8). При появлении признаков и симптомов ССД или ТЭН отменяют терапию препаратом Арейма и направляют пациента за специализированной помощью для обследования и лечения.

Препарат Арейма следует назначать с осторожностью пациентам, у которых развивались жизнеугрожающие нежелательные кожные реакции на другие противоопухолевые препараты.

Иммуноопосредованный панкреатит

У пациентов, получавших препарат Арейма, сообщалось о случаях повышения активности амилазы и липазы и развития панкреатита (см. раздел 4.8). Необходимо проводить наблюдение за пациентами в отношении динамики показателей амилазы и липазы (в начале лечения, периодически на протяжении терапии, а также на основании клинической оценки) и клинических признаков и симптомов панкреатита. В случае повышения активности амилазы и липазы 3 или 4 степени или развития панкреатита 2 или 3 степени тяжести временно отменяют терапию препаратом Арейма. Полностью отменяют терапию препаратом Арейма при панкреатите 4 степени тяжести или рецидиве панкреатита любой степени тяжести (см. раздел 4.2).

Иммуноопосредованная тромбоцитопения

У пациентов, получавших препарат Арейма, сообщалось о случаях развития тромбоцитопении (см. раздел 4.8). Необходимо проводить наблюдение за пациентами в отношении признаков и симптомов склонности к кровотечениям и исключить другие причины развития тромбоцитопении. Временно отменяют терапию препаратом Арейма в случае 3 степени тяжести и при необходимости назначают поддерживающую и симптоматическую терапию вплоть до улучшения до 1 или менее степени тяжести. В зависимости от клинической оценки необходимо принять решение о необходимости применения ГКС или о возобновлении применения препарата Арейма. Полностью отменяют терапию препаратом Арейма при тромбоцитопении 4 степени тяжести, назначают подходящую симптоматическую терапию и при необходимости ГКС (см. раздел 4.2).

Иммуноопосредованный миокардит

У пациентов, получавших препарат Арейма, сообщалось о случаях развития миокардита (см. раздел 4.8). Необходимо проводить активное наблюдение за пациентами в отношении признаков и симптомов миокардита. При подозрении на миокардит необходимо провести расширенное обследование пациента для подтверждения диагноза и для исключения других причин, в том числе определение кардиоспецифических ферментов. Временно отменяют применение препарата Арейма при 2 степени тяжести миокардита, назначают терапию ГКС. Не установлено, следует ли возобновлять применение препарата Арейма при улучшении НР до 1 или менее степени тяжести. Полностью отменяют применение при миокардите 3 или 4 степени тяжести, назначают терапию ГКС и тщательно наблюдают за функцией сердца и активностью кардиоспецифических ферментов (см. раздел 4.2).

Другие иммуноопосредованные нежелательные реакции

Следующие дополнительные клинически значимые иммуноопосредованные НР отмечались в клинических исследованиях менее чем у 1 % пациентов с разными заболеваниями при применении препарата в различных дозах: миастения gravis, миозит, абсцесс селезенки, мукозит слизистой оболочки полости рта, фотокератоз, аутоиммунный энцефалит и другие НР (см. раздел 4.8). При применении других ингибиторов PD-1/PD-L1 отмечались другие иммуноопосредованные НР, которые не были выявлены в клинических исследованиях камрелизумаба (см. раздел 4.8).

Необходимо проводить активное наблюдение за пациентами в отношении признаков и симптомов для подтверждения НР и исключения других причин ее развития. При первом эпизоде НР 2 или 3 степени временно отменяют применение препарата. При подозрении на острый гипопизит назначают ГКС. Полностью отменяют терапию препаратом Арейма при любом рецидиве НР 3 степени (за исключением эндокринопатий) или НР 4 степени тяжести (см. раздел 4.2). При необходимости назначают терапию ГКС.

При развитии увеита одновременно с другими иммуноопосредованными НР следует провести диагностику синдрома Фогта-Коянаги-Харада, при необходимости назначить терапию ГКС для предотвращения полной потери зрения.

Исходя из степени тяжести и типа НР, применение препарата Арейма следует временно отменить при НР 2 или 3 степени и назначить применение ГКС.

Применение препарата Арейма можно возобновить в течение 2 недель после введения последней дозы препарата, если степень НР ≤ 1 и доза ГКС уменьшена до ≤ 10 мг в день в пересчете на преднизон.

Применение препарата Арейма следует полностью отменить в случае любой повторной иммуноопосредованной НР 4 степени.

При 3 или 4 степени тяжести энцефалита или синдрома Гийена-Барре применение препарата Арейма следует полностью отменить.

Инфузионная реакция

О тяжелых инфузионных реакциях, включая реакцию гиперчувствительности и анафилактический шок, сообщалось у пациентов, получавших препарат Арейма (см. раздел 4.8). После введения препарата необходимо проводить активное наблюдение за пациентами в отношении признаков озноба, лихорадки, стеснения в груди, кожного зуда, кожной сыпи, снижения артериального давления, гипоксемии и прочих. При инфузионной реакции 1 степени применение препарата можно продолжить под тщательным наблюдением за состоянием пациента. У пациентов с инфузионной реакцией 2 степени снижают скорость инфузии или временно отменяют применение препарата Арейма, при необходимости применяют жаропонижающие и антигистаминные препараты. При разрешении симптомов инфузионной реакции возможно возобновить применение препарата Арейма под тщательным наблюдением врача. (см. раздел 4.2). Премедикация посредством жаропонижающих и антигистаминных препаратов способствует предотвращению инфузионных реакций 1 или 2 степени тяжести. Полностью отменяют применение препарата Арейма при инфузионной реакции 3 или выше степени тяжести, назначают соответствующую терапию (см. раздел 4.2).

Кровотечение

У некоторых пациентов при лечении рака носоглотки сообщалось о развитии носовых кровотечений в ходе терапии или после окончания лечения. В клиническом исследовании SHR-1210-III-308 по одному случаю носового кровотечения с летальным исходом зафиксировано в группе исследуемого препарата и в группе сравнения. При эмболии сосудов носоглотки и развитии сильного носового кровотечения следует прекратить введение препарата, немедленно применить местную компрессию и обратиться за медицинской помощью.

Вспомогательные вещества

Данный лекарственный препарат содержит менее 1 ммоль (23 мг) натрия в одном флаконе, то есть по сути, «не содержит натрия».

4.5. Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и другие виды взаимодействия

Камрелизумаб — это гуманизированное моноклональное антитело, исследования фармакокинетического взаимодействия с другими лекарственными препаратами не проводились. Поскольку моноклональные антитела не метаболизируются с участием изоферментов цитохрома P450 или других ферментов, одновременное применение с другими препаратами, являющимися ингибиторами или индукторами этих ферментов, не оказывает влияния на фармакокинетику камрелизумаба.

Следует избегать применения системных глюкокортикостероидов или иммунодепрессантов до начала терапии препаратом Арейма, учитывая их возможное влияние на

фармакодинамическую активность и эффективность камрелизумаба. Тем не менее, системные глюкокортикостероиды или другие иммунодепрессанты можно использовать после начала лечения камрелизумабом для терапии иммуноопосредованных нежелательных реакций (см. раздел 4.4).

4.6. Фертильность, беременность и лактация

Женщины с детородным потенциалом

Женщины с сохраненным детородным потенциалом должны использовать эффективные методы контрацепции во время лечения камрелизумабом и в течение не менее 2 месяцев после последней инфузии камрелизумаба.

Беременность

Данные о применении камрелизумаба у беременных женщин отсутствуют. В исследованиях на животных обнаружена репродуктивная токсичность (см. раздел 5.3). Человеческий IgG проникает через плацентарный барьер, а так как камрелизумаб является IgG4, потенциально он может передаваться через плаценту от матери к развивающемуся плоду. Препарат Арейма не следует применять во время беременности, за исключением случаев, когда предполагаемая польза для матери превышает потенциальный риск для плода.

Лактация

Неизвестно, экскретируется ли камрелизумаб в грудное молоко, оказывает ли воздействие на детей, находящихся на грудном вскармливании, и на продукцию грудного молока у женщины. Человеческий IgG может секретироваться в грудное молоко, в связи чем препарат может представлять собой потенциальный риск для детей на грудном вскармливании. В период лечения препаратом Арейма и в течение не менее 2 месяцев после последней инфузии грудное вскармливание следует прекратить.

Фертильность

Данные о влиянии камрелизумаба на фертильность у человека отсутствуют.

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

При применении препарата Арейма могут развиваться такие нежелательные реакции, как усталость и слабость (см. раздел 4.8), которые могут оказывать слабое влияние на способность управлять транспортными средствами и работать с механизмами. При развитии указанных нежелательных реакций следует избегать управления транспортными средствами и работы с механизмами.

4.8. Нежелательные реакции

Резюме профиля безопасности

Безопасность камрелизумаба в качестве монотерапии изучалась в 10 клинических исследованиях у 1181 пациента с плоскоклеточным раком пищевода (22,9 %), немелкоклеточным раком легкого (22,8 %), раком носоглотки (21,4 %), гепатоцеллюлярным раком (18,8 %), классической лимфомой Ходжкина (6,4 %) и с другими злокачественными новообразованиями. В клинических исследованиях пациенты получали камрелизумаб в различных дозах: каждые 2 недели по 200 мг (n=790), 1 мг/кг (n=13), 3 мг/кг (n=121), 10 мг/кг (n=12), 60 мг (n=24), 400 мг (n=24) или каждые 3 недели по 3 мг/кг (n=108), 200 мг (n=89). В этой популяции пациентов медиана длительности лечения составила 3,78 месяцев (0,5–39,1 месяцев), при этом 37,8 % пациентов получали камрелизумаб более 6 месяцев, а 20,1 % пациентов – более 12 месяцев.

Частота развития НР всех степеней тяжести у всех получавших камрелизумаб пациентов составила 94,2 %. В Таблице 3 представлена частота развития всех НР, выявленных в клинических исследованиях, а также при пострегистрационном применении. Наиболее частыми НР при применении камрелизумаба были реактивная пролиферация эндотелия капилляров (78,3 %), повышение активности АСТ (20,3 %), повышение активности АЛТ (18,5 %), гипотиреоз (17,8 %), усталость (15,6 %), анемия (15,0 %), протеинурия (11,9 %), лихорадка (10,9 %) и лейкопения (10,4 %). Наиболее частыми НР 3 степени тяжести и выше при применении камрелизумаба были анемия (4,1 %), гипонатриемия (3,0 %), повышение активности гамма-глутамилтрансферазы (ГГТ) (3,0 %), повышение активности АСТ (2,8 %), повышение общего билирубина (2,6 %) и повышение конъюгированного билирубина (2,2 %).

Безопасность камрелизумаба при применении в комбинации с химиотерапией изучалась в 4 клинических исследованиях с участием 830 пациентов. Пациенты получали камрелизумаб в фиксированной дозе 200 мг каждые 3 недели. В рамках исследования SHR-1210-III-303-NSCLC 205 пациентов получали камрелизумаб в комбинации с пеметрекседом и карбоплатином, в исследовании SHR-1210-III-308 134 пациента получали камрелизумаб в комбинации с цисплатином и гемцитабином, в исследовании SHR-1210-III-306 камрелизумаб в комбинации с паклитакселом и цисплатином получали 298 пациентов, в исследовании SHR-1210-III-307 камрелизумаб в комбинации с паклитакселом и карбоплатином получали 193 пациента.

Частота развития НР всех степеней тяжести у всех получавших камрелизумаб пациентов в комбинации с химиотерапией составила 94,2 %. В Таблице 3 представлена частота развития всех НР, выявленных в клинических исследованиях, а также при пострегистрационном применении. Наиболее частыми НР при применении камрелизумаба были реактивная пролиферация эндотелия капилляров (72,8 %), анемия (32,9 %), лейкопения (25,3 %), нейтропения (24,7 %), усталость (23,1 %), повышение активности АСТ (21,7 %), повышение активности АЛТ (20,5 %), гипотиреоз (17,0 %), тромбоцитопения (16,1 %), кожная сыпь (14,3 %), снижение аппетита (13,4 %) и кожный зуд (11,4 %). Наиболее частыми НР 3 степени тяжести и выше при применении камрелизумаба в комбинации с химиотерапией были нейтропения (12,0 %), анемия (8,0 %), лейкопения (7,7 %), тромбоцитопения (4,2 %), лимфопения (3,0 %), повышение активности АЛТ (2,3 %), пневмонит (2,2 %) и пневмония (2,0 %).

Табличное резюме нежелательных реакций

Нежелательные реакции представлены согласно классификации (см. Таблицу 3):

очень часто ($\geq 1/10$);

часто ($\geq 1/100$, но $< 1/10$);

нечасто ($\geq 1/1000$, но $< 1/100$);

редко ($\geq 1/10000$, но $< 1/1000$);

очень редко ($< 1/10000$);

частота неизвестна (на основании имеющихся данных оценить невозможно).

Нежелательные реакции представлены в пределах каждого класса системы органов по степени убывания серьезности.

Таблица 3. Нежелательные реакции, отмечавшиеся у пациентов, получавших камрелизумаб*

	Монотерапия	В комбинации с химиотерапией
Инфекции и инвазии		
Часто	Пневмония, инфекции верхних дыхательных путей ^a	Пневмония
Нечасто	Инфекции кожи и мягких тканей ^b , инфекции мочевыводящих путей ^c	Инфекции верхних дыхательных путей ^a

		инфекций кожи и мягких тканей ^b , инфекции мочевыводящих путей ^c , местные воспалительные реакции ^d , инфекции, септический шок, сепсис, бактериальный тонзиллит, инфекции нижних дыхательных путей
Редко	Местные воспалительные реакции ^d , синдром токсического шока	
Нарушения со стороны крови и лимфатической системы		
Очень часто	Анемия, лейкопения	Анемия, нейтропения, лейкопения, тромбоцитопения
Часто	Нейтропения, тромбоцитопения, лимфоцитопения	Лимфоцитопения
Нечасто		Фебрильная нейтропения
Редко	Лимфаденопатия	
Нарушения со стороны иммунной системы		
Часто	Инфузионная реакция ^e	Инфузионная реакция ^e
Эндокринные нарушения		
Очень часто	Гипотиреоз	Гипотиреоз
Часто	Отклонение лабораторных показателей щитовидной железы от нормы ^f , гипертиреоз	Отклонение лабораторных показателей щитовидной железы от нормы ^f , гипертиреоз, тиреоидит ^g
Нечасто	Отклонение лабораторных показателей гипофиза от нормы ^h , отклонение лабораторных показателей коры надпочечников от нормы ⁱ , тиреоидит ^g , недостаточность функции коры надпочечников	Отклонение лабораторных показателей гипофиза от нормы ^h , гипофизит, отклонение лабораторных показателей коры надпочечников от нормы ⁱ , недостаточность функции коры надпочечников
Редко	Гипофизит	
Нарушения метаболизма и питания		
Очень часто		Снижение аппетита ^j
Часто	Снижение аппетита ^j , гипопроteinемия ^k , гипонатриемия, гиперлипидемия, гипокалиемия, гипофосфатемия	Гипопроteinемия ^k , гипонатриемия, гиперлипидемия, гипокалиемия, гипофосфатемия, сахарный диабет ^l
Нечасто	Сахарный диабет ^l	
Частота неизвестна	Диабетический кетоацидоз	
Психические нарушения		
Нечасто	Нарушения сна, сонливость, обморок	Нарушения сна, сонливость, обморок, беспокойство,

		тревожность, когнитивные нарушения, бред, депрессия
Редко	Кома	
Нарушения со стороны нервной системы		
Часто	Головокружение	Нарушение чувствительности ^м , головокружение, головная боль, периферическая нейропатия ^о
Нечасто	Нарушение чувствительности ^м , головная боль, миастенический синдром ^п	Миастенический синдром ^п
Редко	Периферическая нейропатия ^о , энцефалит	
Нарушения со стороны органа зрения		
Нечасто	Конъюнктивит, нарушение остроты зрения	Конъюнктивит, нарушение остроты зрения, сухость глаз, боль в глазу, повышенное слезотечение
Редко	Сухость глаз, боль в глазу	
Нарушения со стороны органа слуха и лабиринта		
Нечасто	Тиннитус, тугоухость	Тиннитус, тугоухость
Редко	Отит среднего уха	
Нарушения со стороны сердца		
Часто		Тахикардия ^р , аритмия ^ч , отклонение лабораторных показателей кардиоспецифических ферментов от нормы ^г
Нечасто	Аритмия ^ч , отклонение лабораторных показателей кардиоспецифических ферментов от нормы ^г , тахикардия ^р , брадикардия, острый коронарный синдром, миокардит	Брадикардия, сердечная недостаточность, острый коронарный синдром, перикардиальный выпот
Нарушения со стороны сосудов		
Часто	Артериальная гипертензия	Артериальная гипертензия
Нечасто	Артериальная гипотензия, приливы крови к лицу	Артериальная гипотензия, сосудистая недостаточность
Редко	Ангиопатия, синдром Рейно	
Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения		
Часто	Кашель, пневмонит ^с , дискомфорт в области грудной клетки ^т , кашель с мокротой, диспноэ, носовое кровотечение, кашель с кровью	Пневмонит ^с , дискомфорт в области грудной клетки ^т , кашель, носовое кровотечение, кашель с мокротой, кашель с кровью
Нечасто	Тахипноэ ^н , плевральный выпот, дыхательная недостаточность, дисфония, гипоксия, лучевой пневмонит	Диспноэ, дыхательная недостаточность, тахипноэ ^н , плевральный выпот, дисфония, гипоксия,

		хроническая обструктивная болезнь легких ^v
Редко	Астма, хроническая обструктивная болезнь легких ^v	
Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта		
Часто	Диарея, тошнота, боль в животе, стоматит ^w , рвота, запор	Диарея, тошнота, рвота, запор, вздутие живота, боль в животе, икота, стоматит ^w
Нечасто	Заболевания десен и пародонта ^x , вздутие живота, икота, сухость во рту, желудочно-кишечное кровотечение ^y , ректоколит ^z , кровотечение в полости рта, непроходимость кишечника	Заболевания десен и пародонта ^x , сухость во рту, желудочно-кишечное кровотечение ^y , ректоколит ^z , кровотечение в полости рта, нарушение функции желудочно-кишечного тракта ^{aa} , дискомфорт в ротоглотке ^{bb} , гастрит, гематемезис, дисфагия, гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, язвенная болезнь желудка и 12-перстной кишки ^{cc} , панкреатит
Редко	Нарушение функции желудочно- кишечного тракта ^{aa} , красный плоский лишай ротовой полости, заболевание полости рта, дискомфорт в ротоглотке ^{bb} , синдром Мэллори-Вейсса, гематемезис, гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, дисфагия, язва желудка и 12-перстной кишки ^{cc} , панкреатит, гастрит	
Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей		
Очень часто	Повышение активности АСТ, повышение активности АЛТ	Повышение активности АСТ, повышение активности АЛТ
Часто	Повышение общего билирубина ^{dd} , повышение активности щелочной фосфатазы	Повышение общего билирубина ^{dd} , повышение активности щелочной фосфатазы
Нечасто	Иммуноопосредованный гепатит ^{ee} , лекарственная острая печеночная недостаточность, гемангиома печени	Иммуноопосредованный гепатит ^{ee} , лекарственная острая печеночная недостаточность, гемангиома печени
Редко	Острая печеночная недостаточность	
Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей		
Очень часто	Реактивная пролиферация эндотелия капилляров	Реактивная пролиферация эндотелия капилляров, кожная сыпь ^{ff} , кожный зуд ^{gg}

Часто	Кожная сыпь ^{ff} , кожный зуд ^{gg}	Алоpecia
Нечасто	Дерматит ^{hh} , витилиго ⁱⁱ , алоpecia, подкожное кровоизлияние ^{jj} , синдром ладонно-подошвенной эритродизестезии, эритема ^{kk}	Дерматит ^{hh} , витилиго ⁱⁱ , эритема ^{kk} , синдром ладонно-подошвенной эритродизестезии, псориаз, сухость кожи, приобретенный буллезный эпидермолиз, кожная гиперплазия
Редко	Пурпура Геноха-Шенлейна, телеангиоэктазия, псориаз, сухость кожи	
Частота неизвестна	ТЭН, ССД, буллезный дерматит	
Нарушения со стороны мышечной, костной и соединительной ткани		
Часто	Скелетно-мышечная боль ^{ll}	Скелетно-мышечная боль ^{ll}
Нечасто	Артрит ^{mm}	Артрит ^{mm}
Редко	Миозит	
Частота неизвестна	Рабдомиолиз	
Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей		
Очень часто	Протеинурия	
Часто	Повышение сывороточного креатинина	Протеинурия, повышение сывороточного креатинина
Нечасто	Нефрит ⁿⁿ	Нефрит ⁿⁿ , олигурия
Частота неизвестна	Иммуноопосредованный цистит, гематурия	
Нарушения со стороны репродуктивной системы и молочных желез		
Нечасто	Гинекомастия	Гинекомастия, половая дисфункция
Редко	Половая дисфункция, перитонеальный выпот	
Общие нарушения и реакции в месте введения		
Очень часто	Усталость, лихорадка	Усталость
Часто	Отеки ^{oo} , снижение массы тела, повышение массы тела	Лихорадка, отеки ^{oo} , повышение массы тела, снижение массы тела
Нечасто	Боль ^{pp} , озноб, гриппоподобные симптомы, холодовая непереносимость	Боль ^{pp} , озноб, гриппоподобные симптомы, холодовая непереносимость, повышенная потливость, полиорганная недостаточность, реакции в месте введения
Лабораторные и инструментальные данные		
Часто	Другие отклонения лабораторных параметров ^{qq} , повышение концентрации глюкозы в крови, гиперурикемия, повышение активности липазы, появление эритроцитов в моче, повышение активности лактатдегидрогеназы в крови, повышение активности	Гиперурикемия, другие отклонения лабораторных параметров ^{qq} , повышение концентрации глюкозы в крови, положительный результат анализа кала на скрытую кровь, повышение активности

	амилазы, положительный результат анализа кала на скрытую кровь, положительный результат определения ДНК вируса гепатита В ^т	лактатдегидрогеназы в крови, отклонение стандартных показателей анализа мочи от нормы ^{ss} , появление эритроцитов в моче, другие электролитные нарушения ^{tt}
Нечасто	Другие электролитные нарушения ^{tt} , отклонение показателей свертывания крови от нормы ^{uu} , отклонение стандартных показателей анализа мочи от нормы ^{ss} , отклонение от нормы на ЭКГ ^{vv}	Повышение активности липазы, повышение активности амилазы, отклонение показателей свертывания крови от нормы ^{uu} , отклонение от нормы на ЭКГ ^{vv} , снижение концентрации свободного кортизола в моче

* Частота НР, перечисленных в Таблице 3, может быть связана не только с применением камрелизумаба в качестве монотерапии, но и с основными заболеваниями или с другими лекарственными препаратами, используемыми в комбинированной терапии.

Следующие термины представляют собой группу взаимосвязанных событий, которые описывают медицинское состояние, а не одно событие:

^a Инфекции верхних дыхательных путей (инфекция верхних дыхательных путей, назофарингит, ринит, бронхит, ларингит)

^b Инфекции кожи и мягких тканей (инфекция мягких тканей, рожа, паронихия, инфекция кожи, карбункул, дактилит)

^c Инфекции мочевыводящих путей (инфекция мочевыводящих путей, поллакиурия)

^d Местные воспалительные реакции (синусит, эпидидимит, местное воспаление, паротит, мастоидит, хейлит)

^e Инфузионная реакция (инфузионная реакция, реакция гиперчувствительности)

^f Отклонение лабораторных показателей щитовидной железы от нормы (повышение концентрации тиреотропного гормона, снижение концентрации свободного трийодтиронина, снижение концентрации тиреотропного гормона, снижение концентрации свободного тироксина, повышение концентрации свободного тироксина, отклонение проб щитовидной железы от нормы, снижение концентрации тиреоглобулина, повышение концентрации свободного трийодтиронина, повышение концентрации йодтиронина, повышение концентрации гормонов щитовидной железы, отклонение концентрации свободного трийодтиронина от нормы, повышение концентрации тиреоглобулина)

^g Тиреоидит (аутоиммунный тиреоидит, тиреоидит)

^h Отклонение лабораторных показателей гипофиза от нормы (повышение концентрации пролактина в крови, снижение концентрации аденокортикотропного гормона (АКТГ) в крови, повышение концентрации фолликулостимулирующего гормона (ФСГ) в крови, повышение концентрации лютеинизирующего гормона (ЛГ) в крови, повышение концентрации соматотропного гормона (СТГ) в крови, снижение концентрации ЛГ в крови, повышение концентрации АКТГ в крови, снижение концентрации ФСГ в крови)

ⁱ Отклонение лабораторных показателей коры надпочечников от нормы (повышение концентрации кортизола, снижение концентрации тестостерона в крови, снижение концентрации кортизола, снижение концентрации эстрадиола, повышение концентрации тестостерона в крови)

^j Снижение аппетита (снижение аппетита, диспепсия)

^k Гипопротеинемия (гипоальбуминемия, гипопротеинемия)

^l Сахарный диабет (сахарный диабет, стероидный сахарный диабет)

^m Нарушение чувствительности (гипестезия, анестезия, сенсорное расстройство)

ⁿ Миастенический синдром (мышечная слабость, миастения *gravis*, птоз)

^o Периферическая нейропатия (периферическая нейропатия, поражение тройничного нерва, нейротоксичность, невралгия)

- ^p Тахикардия (синусовая тахикардия, суправентрикулярная тахикардия, предсердная тахикардия, тахикардия, учащенное сердцебиение)
- ^q Аритмия (желудочковая экстрасистолия, наджелудочковая тахикардия, аритмия, синусовая аритмия, фибрилляция предсердий, трепетание предсердий)
- ^r Отклонение лабораторных показателей кардиоспецифических ферментов от нормы (повышение активности креатинфосфокиназы в крови, повышение активности креатинфосфокиназы-МВ в крови, повышение концентрации тропонина в крови, повышение концентрации миоглобина в крови)
- ^s Пневмонит (пневмонит, иммуноопосредованный пневмонит, иммуноопосредованное заболевание легких, интерстициальное заболевание легких)
- ^t Дискомфорт в области грудной клетки (дискомфорт в области грудной клетки, боль в области грудной клетки)
- ^u Тахипноэ (тахипноэ, острый респираторный дистресс-синдром)
- ^v Хроническая обструктивная болезнь легких (хроническая обструктивная болезнь легких, эмфизема)
- ^w Стоматит (стоматит, изъязвление губы)
- ^x Заболевания десен и пародонта (кровоточивость десен, зубная боль, заболевание десен, гингивит, периодонтит, эпulis)
- ^y Желудочно-кишечное кровотечение (желудочно-кишечное кровотечение, кровотечение в верхних отделах ЖКТ, стул с примесью крови, кровотечение в нижних отделах ЖКТ)
- ^z Ректоколит (колит, проктит, ректоколит)
- ^{aa} Нарушение функции желудочно-кишечного тракта (нарушение функций ЖКТ, нарушение эвакуации содержимого желудка)
- ^{bb} Дискомфорт в ротоглотке (дискомфорт в ротоглотке, фарингит, дискомфорт в горле)
- ^{cc} Язва желудка и 12-перстной кишки (язва желудка и 12-перстной кишки, язва желудка)
- ^{dd} Повышение общего билирубина (повышение ОБ в крови, повышение конъюгированного билирубина, повышение неконъюгированного билирубина в крови)
- ^{ee} Иммуноопосредованный гепатит (отклонение функции печени от нормы, иммуноопосредованный гепатит)
- ^{ff} Кожная сыпь (кожная сыпь, макулопапулезная сыпь, опоясывающий герпес, макулезная сыпь, папулезная сыпь, шелушение кожи, пустулезная сыпь, лекарственный дерматит, везикулярная сыпь, везикулы с геморрагическим экссудатом, кожные проявления герпесвирусной инфекции, панникулит, простой герпес)
- ^{gg} Кожный зуд (кожный зуд, крапивница)
- ^{hh} Дерматит (дерматит, акнеформный дерматит, аллергический дерматит, эксфолиативный дерматит, кожно-слизистые изъязвления)
- ⁱⁱ Витилиго (витилиго, нарушение пигментации кожи, гипопигментация кожи, депигментация кожи)
- ^{jj} Подкожное кровоизлияние (петехиальная сыпь, подкожное кровоизлияние)
- ^{kk} Эритема (эритема, многоформная эритема)
- ^{ll} Скелетно-мышечная боль (боль в суставах, боль в спине, боль в конечностях, боль в мышцах, скелетно-мышечный дискомфорт, боль в костях, мышечный спазм, скелетно-мышечная боль, боль в шее, скелетно-мышечная боль в области грудной клетки, боль в челюсти)
- ^{mmm} Артрит (артрит, артропатия)
- ⁿⁿ Нефрит (снижение почечного клиренса креатинина, острая почечная недостаточность, нефротический синдром, почечная недостаточность, нефрит)
- ^{oo} Отеки (отеки, отек нижнего века, отек век)
- ^{pp} Боль (боль в лимфатических узлах, боль в горле, боль в ротоглотке, боль в груди и спине)
- ^{qq} Другие отклонения лабораторных параметров (повышение активности ГГТ, повышение числа лейкоцитов в крови, повышение концентрации мочевины в крови, повышение числа нейтрофилов в крови, повышение концентрации желчных кислот, снижение числа эритроцитов в крови, повышение числа тромбоцитов в крови, повышение числа эозинофилов в крови, повышение активности α -гидроксibuтиратдегидрогеназы, повышение числа моноцитов в крови, повышение активности лейцинаминопептидазы, повышение концентрации промозгового натрийуретического пептида, снижение количества иммуноглобулинов в крови, повышение концентрации общего белка, повышение концентрации С-реактивного белка, снижение числа эозинофилов в

крови, снижение активности холинэстеразы в крови, повышение активности холинэстеразы в крови, снижение концентрации глюкозы в крови, повышение концентрации мозгового натрийуретического пептида, отклонение секреции половых гормонов от нормы, снижение числа моноцитов в крови, повышение активности глутаматдегидрогеназы, повышение активности глутатионредуктазы, повышение концентрации прокальцитонина, снижение числа гранулоцитов, повышение числа лимфоцитов, снижение скорости клубочковой фильтрации, снижение концентрации прогестерона, повышение концентрации прогестерона)

^{tr} Положительный результат определения ДНК вируса гепатита В (положительный результат определения ДНК вируса гепатита В, вирусный гепатит)

^{ss} Отклонение стандартных показателей анализа мочи от нормы (появление эритроцитов в моче, повышение концентрации уробилиногена в моче, изменение цвета мочи, повышение концентрации билирубина в моче, наличие глюкозы в моче, наличие кетоновых тел в моче)

^{tt} Другие электролитные нарушения (гипохлоремия, гипомагниемия, гиперкальциемия, гиперкалемия, снижение концентрации железа в крови, гипокальциемия, гипермагниемия, электролитные нарушения, гипернатриемия)

^{uu} Отклонение показателей свертывания крови от нормы (удлинение активированного частичного тромбопластинного времени, удлинение протромбинового времени, повышение концентрации D-димера, отклонение показателей свертывания крови от нормы, снижение концентрации фибриногена в крови, повышение концентрации фибриногена в крови)

^{vv} Отклонение от нормы на ЭКГ (продолгация интервала QT, аномалия зубца T, атриовентрикулярная блокада, изменения сегмента ST, отклонение комплекса QRS, укорочение интервала PR, аномалия зубца Q, снижение сердечного сигнала, отклонения от нормы на ЭКГ, инфаркт миокарда)

¹ См. раздел «Описание отдельных нежелательных реакций».

² См. раздел 4.4.

Описание отдельных нежелательных реакций

Представленные ниже НР отражают данные по безопасности камрелизумаба, полученные при применении в монотерапии у 1181 пациента в 10 клинических исследованиях и в комбинации с химиотерапией в 4 клинических исследованиях у 830 пациентов. Ниже приведено описание отдельных НР при монотерапии камрелизумабом, включая реактивную пролиферацию эндотелия капилляров и иммуноопосредованные НР, а также перечислены НР в комбинированной терапии с установленными клинически значимыми различиями в частоте возникновения по сравнению с монотерапией.

Реактивная пролиферация эндотелия капилляров

У 1529 (76,0 %) пациентов, получавших камрелизумаб, развивалась реактивная пролиферация эндотелия капилляров, в том числе 1, 2 или 3 степени тяжести у 1240 (61,7 %), 267 (13,3 %) и 22 (1,1 %) пациентов, соответственно. У пациентов, получавших камрелизумаб, реактивная пролиферация эндотелия капилляров развивалась на коже, например, у 4,6 % (93/2011) пациентов выявлена в ротовой полости, у 1,4 % (29/2011) пациентов – в носовой полости, у 1,5 % (31/2011) пациентов – в области глаза, у 22,5 % (453/2011) пациентов сопровождалась кровотечением и у 1,8 % (37/2011) сопровождалась инфекцией.

Медиана времени до начала развития реактивной пролиферации эндотелия капилляров составила 1,1 месяца (диапазон от 0,0 до 17,6 месяцев). Медиана продолжительности составила 6,5 месяцев (диапазон от 0,1 до 45,5 месяцев). Прекращение терапии камрелизумабом в связи с реактивной пролиферацией эндотелия капилляров потребовалось у 5 (0,2 %) пациентов, временная отмена терапии – у 45 (2,2 %) пациентов. 8 пациентов получали лечение ГКС в высокой дозе (≥ 40 мг в пересчете на преднизон), медиана начальной дозы составила 43,8 мг/день (диапазон от 43,8 до 75,0 мг), медиана продолжительности применения составила 2,7 месяца (диапазон от 0,0 до 9,5 месяцев). 43 пациентам назначали местную гормональную терапию, 7 пациентов получали системную гормональную терапию, 132 пациентам потребовалось хирургическое вмешательство, 123 пациента получили лазерное лечение, 43 пациентам назначали криотерапию, 97 пациентов получили Yunnan Baiyao или тромбин местно в качестве гемостатического средства, 2 пациентам назначали системную гемостатическую терапию, 12 пациентам назначали местное лечение антибиотиками и 25 пациентов получали системную терапию антибиотиками. У 54,9 %

(840/1529) пациентов в результате полученного лечения НР разрешалась, медиана времени разрешения НР составила 5,5 месяца (диапазон от 0,3 до 32,3 месяцев).

В клиническом исследовании SHR-1210-III-308 среди 134 пациентов, получавших лечение камрелизумабом в комбинации с цисплатином и гемцитабином, у 27 (20,1 %) пациентов развивалась реактивная пролиферация эндотелия капилляров при применении комбинированной химиотерапии, и у 47 (35,1 %) пациентов, получавших монотерапию камрелизумабом.

Иммуноопосредованный пневмонит

У 107 (5,3 %) пациентов, получавших камрелизумаб, развивался пневмонит, в том числе 1, 2, 3, 4 или 5 степени тяжести у 23 (1,1 %), 41 (2,0 %), 29 (1,4 %), 4 (0,2 %) и 10 (0,5 %) пациентов, соответственно.

Медиана времени до начала развития пневмонита составила 4,1 месяцев (диапазон от 0 до 27,9 месяцев). Медиана продолжительности составила 2,7 месяцев (диапазон от 0,1 до 32,6 месяцев). Прекращение терапии камрелизумабом в связи с пневмонитом потребовалось у 31 (1,5 %) пациентов, временная отмена терапии – у 52 (2,6 %) пациентов. 62 пациента получали лечение ГКС в высокой дозе (≥ 40 мг в пересчете на преднизон), медиана начальной дозы составила 66,7 мг/день (диапазон от 13,3 до 625,0 мг), медиана продолжительности применения составила 1,0 месяц (диапазон от 0,0 до 13,9 месяцев). У 42,1 % (45/107) пациентов в результате полученного лечения НР разрешалась, медиана времени разрешения НР составила 8,2 месяца (диапазон от 0,1 до 32,6 месяцев).

Иммуноопосредованный пневмонит развивался у 45 (3,8 %) из 1181 пациента, получавшего монотерапию камрелизумабом. Медиана времени до начала развития пневмонита составила 1,9 месяцев (диапазон от 0 до 27,9 месяцев). Медиана продолжительности составила 2,4 месяца (диапазон от 0,1 до 32,6 месяцев). Прекращение терапии камрелизумабом в связи с пневмонитом потребовалось у 17 (1,4 %) пациентов, временная отмена терапии – у 20 (1,7 %) пациентов. 31 пациент получал лечение ГКС в высокой дозе (≥ 40 мг в пересчете на преднизон), медиана начальной дозы составила 50,0 мг/день (диапазон от 13,3 до 625,0 мг), медиана продолжительности применения составила 1,4 месяца (диапазон от 0,0 до 13,9 месяцев). У 46,7 % (21/45) пациентов в результате полученного лечения НР разрешалась, медиана времени разрешения НР составила 2,0 месяца (диапазон от 0,1 до 22,0 месяцев).

Иммуноопосредованный пневмонит развивался у 62 (7,5 %) из 830 пациентов, получавших камрелизумаб в комбинации с химиотерапией. Медиана времени до начала развития пневмонита составила 4,8 месяцев (диапазон от 0,1 до 17,9 месяцев). Медиана продолжительности составила 2,8 месяцев (диапазон от 0,1 до 23,6 месяцев). Прекращение терапии камрелизумабом в связи с пневмонитом потребовалось у 14 (1,7 %) пациентов, временная отмена терапии – у 32 (3,9 %) пациентов. 31 пациент получал лечение ГКС в высокой дозе (≥ 40 мг в пересчете на преднизон), медиана начальной дозы составила 75,0 мг/день (диапазон от 30,0 до 266,7 мг), медиана продолжительности применения составила 0,6 месяца (диапазон от 0,0 до 5,7 месяцев). У 38,7 % (24/62) пациентов в результате полученного лечения НР разрешалась, медиана времени разрешения НР составила 1,3 месяца (диапазон от 0,1 до 8,2 месяцев).

Иммуноопосредованная диарея и колит

У 36 (1,8 %) пациентов, получавших камрелизумаб, развивалась диарея или колит. У 31 пациента развивалась иммуноопосредованная диарея, в том числе 1, 2, 3 или 4 степени тяжести у 8 (0,4 %), 10 (0,5 %), 12 (0,6 %) и 1 ($<0,1$ %) пациентов, соответственно. У 3 (0,1 %) пациентов, получавших камрелизумаб, развивался язвенный колит 3 или 4 степени тяжести (2 (0,1 %) и 1 ($<0,1$ %) пациентов, соответственно), энтероколит 5 степени тяжести (1 ($<0,1$ %) пациент) и колит 3 степени тяжести (2 (0,1 %) пациента).

Медиана времени до начала развития диареи и колита составила 2,1 месяца (диапазон от 0,1 до 17,5 месяцев). Медиана продолжительности составила 0,3 месяца (диапазон от 0,0 до 12,9 месяцев). Прекращение терапии камрелизумабом в связи с диареей и колитом потребовалось у 6 (0,3 %) пациентов, временная отмена терапии – у 6 (0,3 %) пациентов. 7 пациентов получали лечение ГКС в высокой дозе (≥ 40 мг в пересчете на преднизон), медиана начальной дозы составила 65,0 мг/день (диапазон от 30,0 до 100,0 мг), медиана продолжительности применения составила 2,7 месяцев (диапазон от 0,1 до 7,5 месяцев). У 86,1 % (31/36) пациентов в результате полученного лечения НР разрешалась, медиана времени разрешения НР составила 0,2 месяца (диапазон от 0,0 до 8,3 месяцев).

Иммуноопосредованный гепатит

У 183 (9,1 %) пациентов, получавших камрелизумаб, развивался гепатит, в том числе 1, 2, 3, 4 или 5 степени тяжести у 59 (2,9 %), 16 (0,8 %), 88 (4,4 %), 17 (0,8 %) и 3 (0,1 %) пациентов, соответственно.

Медиана времени до начала развития гепатита составила 2,0 месяца (диапазон от 0,0 до 32,5 месяцев). Медиана продолжительности составила 1,4 месяца (диапазон от 0,0 до 34,8 месяцев). Прекращение терапии камрелизумабом в связи с гепатитом потребовалось у 26 (1,3 %) пациентов, временная отмена терапии – у 44 (2,2 %) пациентов. 23 пациента получали лечение ГКС в высокой дозе (≥ 40 мг в пересчете на преднизон), медиана начальной дозы составила 66,7 мг/день (диапазон от 35,0 до 150,0 мг), медиана продолжительности применения составила 0,9 месяцев (диапазон от 0,0 до 2,9 месяцев). У 54,1 % (99/183) пациентов в результате полученного лечения НР разрешалась, медиана времени разрешения НР составила 1,1 месяца (диапазон от 0,1 до 15,4 месяцев).

Иммуноопосредованный нефрит

У 53 (2,6 %) пациентов, получавших камрелизумаб, развивался нефрит, в том числе 1, 2 или 3 степени тяжести у 37 (1,8 %), 8 (0,4 %) и 8 (0,4 %) пациентов, соответственно.

Медиана времени до начала развития нефрита составила 4,3 месяца (диапазон от 0,1 до 23,7 месяцев). Медиана продолжительности составила 2,1 месяца (диапазон от 0,0 до 13,8 месяцев). Прекращение терапии камрелизумабом в связи с нефритом потребовалось у 2 (0,1 %) пациентов, временная отмена терапии – у 14 (0,7 %) пациентов. 4 пациента получали лечение ГКС в высокой дозе (≥ 40 мг в пересчете на преднизон), медиана начальной дозы составила 55,0 мг/день (диапазон от 50,0 до 60,0 мг), медиана продолжительности применения составила 2,3 месяца (диапазон от 1,8 до 7,4 месяцев). У 50,9 % (27/53) пациентов в результате полученного лечения НР разрешалась, медиана времени разрешения НР составила 1,4 месяца (диапазон от 0,3 до 7,5 месяцев).

Иммуноопосредованные эндокринопатии

Гипотиреоз

У 458 (22,8 %) пациентов, получавших камрелизумаб, развивался гипотиреоз, в том числе 1, 2 или 3 степени тяжести у 263 (13,1 %), 193 (9,6 %) и 2 (0,1 %) пациентов, соответственно. Медиана времени до начала развития гипотиреоза составила 3,2 месяца (диапазон от 0,0 до 30,2 месяцев). Медиана продолжительности составила 4,7 месяца (диапазон от 0,0 до 33,9 месяцев). Прекращение терапии камрелизумабом в связи с гипотиреозом потребовалось у 1 ($<0,1$ %) пациентов, временная отмена терапии – у 21 (1,0 %) пациента. 188 пациентов получали заместительную терапию гормонами щитовидной железы. У 34,1 % (156/458) пациентов в результате полученного лечения НР разрешалась, медиана времени разрешения НР составила 1,7 месяца (диапазон от 0,2 до 33,9 месяцев).

Гипертиреоз

У 157 (7,8 %) пациентов, получавших камрелизумаб, развивался гипертиреоз, в том числе 1 или 2 степени тяжести у 138 (6,9 %) и 19 (0,9 %) пациентов, соответственно. Медиана времени до начала развития гипертиреоза составила 2,6 месяцев (диапазон от 0,7 до 18,0 месяцев). Медиана продолжительности составила 1,5 месяца (диапазон от 0,0 до

25,3 месяцев). Временная отмена терапии камрелизумабом в связи с гипертиреозом потребовалась у 2 (0,1 %) пациентов. 19 пациентов получали симптоматическую терапию. У 83,4 % (131/157) пациентов в результате полученного лечения НР разрешалась, медиана времени разрешения НР составила 1,4 месяца (диапазон от 0,2 до 6,1 месяцев).

Тиреоидит

У 9 (0,4 %) пациентов, получавших камрелизумаб, развивался гипотиреоз, в том числе 1, 2 или 3 степени тяжести у 5 (0,2 %), 3 (0,1 %) и 1 (<0,1 %) пациентов, соответственно. Медиана времени до начала развития тиреоидита составила 2,3 месяца (диапазон от 1,3 до 7,4 месяцев). Медиана продолжительности составила 4,2 месяца (диапазон от 1,2 до 29,1 месяцев). Временная отмена терапии камрелизумабом в связи с тиреоидитом потребовалась у 2 (0,1 %) пациентов. У 1 пациента развивался тиреоидит неизвестной этиологии 2 степени тяжести и гипертиреоз 2 степени тяжести, в связи с чем потребовалась двукратная временная отмена препарата, назначение низкой дозы ГКС (метилпреднизолон, таблетки, 8,0 мг/день, с постепенным снижением), после которой НР разрешались и стало возможно возобновить применение камрелизумаба. У 33,3 % (3/9) пациентов в результате полученного лечения НР разрешалась, медиана времени разрешения НР составила 1,6 месяца (диапазон от 1,2 до 1,6 месяцев).

Гипофизит

У 4 (0,2 %) пациентов, получавших камрелизумаб, развивался гипофизит, в том числе 1 или 2 степени тяжести у 1 (<0,1 %) и 3 (0,1 %) пациентов, соответственно. Медиана времени до начала развития гипофизита составила 9,3 месяца (диапазон от 1,9 до 14,0 месяцев). Медиана продолжительности составила 6,6 месяца (диапазон от 3,1 до 14,3 месяцев). Прекращение терапии камрелизумабом в связи с гипофизитом потребовалось у 1 (<0,1 %) пациента, временная отмена терапии – у 1 (<0,1 %) пациента.

Недостаточность функции надпочечников

У 13 (0,6 %) пациентов, получавших камрелизумаб, развивалась недостаточность функции надпочечников, в том числе 1, 2 или 3 степени тяжести у 6 (0,3 %), 5 (0,2 %) и 2 (0,1 %) пациентов, соответственно. Медиана времени до начала развития недостаточности функции надпочечников составила 5,4 месяца (диапазон от 2,0 до 28,6 месяцев). Медиана продолжительности составила 1,9 месяца (диапазон от 0,0 до 14,2 месяцев). Прекращение терапии камрелизумабом в связи с недостаточностью функции надпочечников потребовалось у 2 (0,1 %) пациентов, временная отмена терапии – у 4 (0,2 %) пациентов. 1 пациент получал заместительную терапию гидрокортизоном. У 23,1 % (3/13) пациентов в результате полученного лечения НР разрешалась, медиана времени разрешения НР составила 0,8 месяца (диапазон от 0,7 до 1,9 месяцев).

Гипергликемия и сахарный диабет

У 32 (1,6 %) пациентов, получавших камрелизумаб, развивалась гипергликемия, в том числе 1, 2, 3 или 4 степени тяжести у 23 (1,1 %), 2 (0,2 %), 6 (0,3 %) и 1 (0,1 %) пациентов, соответственно. Медиана времени до начала развития гипергликемии составила 4,5 месяца (диапазон от 0,1 до 25,1 месяцев). Медиана продолжительности составила 1,4 месяца (диапазон от 0,0 до 25,7 месяцев). Временная отмена терапии камрелизумабом в связи с гипергликемией потребовалась у 3 (0,1 %) пациентов. 7 пациентов получали гипогликемическую терапию. У 65,6 % (21/32) пациентов в результате полученного лечения НР разрешалась, медиана времени разрешения НР составила 1,0 месяц (диапазон от 0,1 до 10,6 месяцев).

У 13 (0,6 %) пациентов, получавших камрелизумаб, развивался сахарный диабет, в том числе 1, 2, 3 или 4 степени тяжести у 1 (<0,1 %), 3 (0,1 %), 7 (0,3 %) и 2 (0,1 %) пациентов, соответственно. Медиана времени до начала развития сахарного диабета составила 9,1 месяца (диапазон от 3,3 до 14,5 месяцев). Медиана продолжительности составила 8,3 месяца (диапазон от 0,5 до 26,4 месяцев). Прекращение терапии камрелизумабом в связи с сахарным

диабетом потребовалось у 1 (<0,1 %) пациента, временная отмена терапии – у 4 (0,2 %) пациентов. 12 пациентов получали гипогликемическую терапию. У 15,4 % (2/13) пациентов в результате полученного лечения НР разрешалась, медиана времени разрешения НР составила 0,7 месяца (диапазон от 0,5 до 0,8 месяцев).

Иммуноопосредованные кожные реакции

У 193 (9,6 %) пациентов, получавших камрелизумаб, развивалась иммуноопосредованные кожные реакции, в том числе 1, 2 или 3 степени тяжести у 118 (5,9 %), 53 (2,6 %) и 22 (1,1 %) пациентов, соответственно. Медиана времени до начала развития кожных реакций составила 0,9 месяца (диапазон от 0,0 до 19,1 месяцев). Медиана продолжительности составила 1,2 месяца (диапазон от 0,0 до 36,8 месяцев). Прекращение терапии камрелизумабом в связи с кожными НР потребовалось у 5 (0,2 %) пациентов, временная отмена терапии – у 14 (0,7 %) пациентов. 75 пациентов получали местную терапию ГКС, 22 пациентам назначали лечение ГКС в высокой дозе (≥ 40 мг в пересчете на преднизон), медиана начальной дозы составила 66,7 мг/день (диапазон от 13,3 до 133,3 мг), медиана продолжительности применения составила 0,3 месяца (диапазон от 0,0 до 3,8 месяцев). У 78,8 % (152/193) пациентов в результате полученного лечения НР разрешалась, медиана времени разрешения НР составила 0,7 месяца (диапазон от 0,0 до 10,9 месяцев).

В пострегистрационном периоде у пациентов, получавших камрелизумаб, развивались ССД и ТЭН, некоторые из них с летальным исходом.

Иммуноопосредованный панкреатит

У 22 (1,1 %) пациентов, получавших камрелизумаб, повышалась активность липазы и амилазы и у 2 (0,1 %) пациентов развивался иммуноопосредованный панкреатит. У 14 (0,7 %) пациентов развивалось повышение активности липазы, в том числе 3 или 4 степени тяжести у 9 (0,4 %) и 5 (0,2 %) пациентов, соответственно. У 8 (0,7 %) пациентов развивалось повышение активности амилазы, в том числе 1, 3 или 4 степени тяжести у 3 (0,1 %), 4 (0,2 %) и 1 (<0,1 %) пациентов, соответственно. Иммуноопосредованный панкреатит 3 степени тяжести развивался у 2 (0,1 %) пациентов.

Медиана времени до начала развития панкреатита составила 3,3 месяца (диапазон от 0,4 до 23,0 месяцев). Медиана продолжительности составила 1,3 месяца (диапазон от 0,4 до 13,5 месяцев). Прекращение терапии камрелизумабом в связи с панкреатитом потребовалось у 1 (<0,1 %) пациента, временная отмена терапии – у 5 (0,2 %) пациентов. Всем пациентам с НР назначали симптоматическую и гормональную терапию. Состояние 2 пациентов с повышенной активностью амилазы или липазы улучшилось после гормональной терапии. 2 пациента получали лечение ГКС в высокой дозе (≥ 40 мг в пересчете на преднизон), начальная доза составила 50,0 мг, продолжительность применения составила 0,1 месяца и 0,8 месяца, соответственно. У 90,9 % (20/22) пациентов в результате полученного лечения НР разрешалась, медиана времени разрешения НР составила 1,0 месяца (диапазон от 0,4 до 5,2 месяцев).

Иммуноопосредованная тромбоцитопения

У 22 (1,1 %) пациентов, получавших камрелизумаб, развивалась иммуноопосредованная тромбоцитопения, в том числе 1, 2, 3, 4 или 5 степени тяжести у 2 (0,1 %), 2 (0,1 %), 12 (0,6 %), 5 (0,2 %) и 1 (<0,1 %) пациентов, соответственно.

Медиана времени до начала развития тромбоцитопении составила 4,2 месяца (диапазон от 0,3 до 17,0 месяцев). Медиана продолжительности составила 1,1 месяца (диапазон от 0,3 до 25,3 месяцев). Прекращение терапии камрелизумабом в связи с тромбоцитопенией потребовалось у 4 (0,2 %) пациентов, временная отмена терапии – у 6 (0,3 %) пациентов. 3 пациента получали лечение ГКС в высокой дозе (≥ 40 мг в пересчете на преднизон), медиана начальной дозы составила 266,7 мг/день (диапазон от 60,0 до 266,7 мг), медиана продолжительности применения составила 0,3 месяца (диапазон от 0,1 до 1,1 месяцев). У

77,3 % (17/22) пациентов в результате полученного лечения НР разрешалась, медиана времени разрешения НР составила 0,8 месяца (диапазон от 0,3 до 8,2 месяцев).

Иммуноопосредованный миокардит

У 3 (0,1 %) пациентов, получавших камрелизумаб, развивался иммуноопосредованный миокардит, в том числе 1 или 5 степени тяжести у 2 (0,1 %) и 1 (<0,1 %) пациентов, соответственно. Медиана времени до начала развития миокардита составила 1,1 месяца (диапазон от 0,3 до 1,5 месяцев). Медиана продолжительности составила 1,4 месяца (диапазон от 0,1 до 3,1 месяцев). 2 пациента получали лечение ГКС в высокой дозе (≥ 40 мг в пересчете на преднизон), начальная доза составила 100,0 мг в первый день и 112,5 мг/день в течение 0,4 месяца. У 66,7 % (2/3) пациентов в результате полученного лечения НР разрешалась, разрешение НР произошло через 1,4 и 3,1 месяца, соответственно.

Другие иммуноопосредованные нежелательные реакции

После применения препарата сообщалось о развитии иммуноопосредованной НР, аутоиммунной энцефалопатии 3 степени тяжести у 1 пациента.

Групповые иммуноопосредованные нежелательные реакции

Сообщалось о развитии других иммуноопосредованных НР у моноклональных антител группы ингибиторов PD-1/PD-L1:

Нарушения со стороны сосудов: васкулит, синдром системного воспалительного ответа.

Нарушения со стороны сердца: перикардит.

Нарушения со стороны органа зрения: синдром Фогта-Коянаги-Харада, увеит, кератит, ирит.

Нарушения со стороны иммунной системы: реакция отторжения трансплантата солидного органа, саркоидоз, реакция «трансплантат против хозяина».

Нарушения со стороны мышечной, костной и соединительной ткани: полимиозит, рабдомиолиз, нарушение моторных функций.

Нарушения со стороны нервной системы: менингит, миелит, менингоэнцефалит, неврит, синдром Гийена-Барре, демиелинизация, ревматическая полимиалгия, паралич нерва, аутоиммунная нейропатия (включая парез лицевого и отводящего нерва).

Нарушения со стороны крови и лимфатической системы: гемолитическая анемия, тромбоцитопеническая пурпура, апластическая анемия, некротизирующий гистиоцитарный лимфаденит (болезнь Кикучи-Фуджимото), гемофагоцитарный лимфогистиоцитоз.

Инфузионная реакция

У 1,1 % (22/2011) пациентов, получавших камрелизумаб в комбинации с химиотерапией, развивались гиперчувствительность и инфузионная реакция, в том числе 1, 2, 3 или 4 степени тяжести развивалась у 5 (0,2 %), 12 (0,6 %), 4 (0,2 %) и 1 (<0,1 %) пациентов, соответственно. Прекращение терапии камрелизумабом в связи с инфузионной реакцией потребовалось у 5 (0,2 %) пациентов, временная отмена терапии – у 6 (0,3 %) пациентов. 7 пациентов получали лечение ГКС в высокой дозе (≥ 40 мг в пересчете на преднизон), медиана начальной дозы составила 100,0 мг/день (диапазон от 66,7 до 133,3 мг), медиана продолжительности применения составила 0,0 месяцев (диапазон от 0,0 до 0,1 месяцев). У 95,5 % (21/22) пациентов в результате полученного лечения НР разрешалась, медиана времени разрешения НР составила 0,0 месяца (диапазон от 0,0 до 1,8 месяцев).

Иммуногенность

Терапевтические белки вызывают нежелательный иммунный ответ (иммуногенность). Частота появления антител к лекарственному препарату тесно связана с чувствительностью и специфичностью метода обнаружения и зависит от различных факторов, включая метод анализа, метод обработки проб, время сбора проб, применение других лекарственных

препаратов, основное заболевание пациентов и его анамнез. Поэтому следует тщательно сравнивать частоту образования антител к различным лекарственным препаратам.

В 3 клинических исследованиях Фазы I у пациентов с солидными опухолями из Китая и в 1 клиническом исследовании Фазы II у пациентов с раком носоглотки с использованием различных режимов дозирования камрелизумаба (1-10 мг/кг каждые 2 недели) у 45 (16,2 %) пациентов из 277 выявляли антитела к камрелизумабу не менее одного раза, причем у 40 (14,4 %) пациентов антитела выявляли после окончания лечения. В клиническом исследовании Фазы II у 13 (8,3 %) из 156 пациентов с раком носоглотки были выявлены нейтрализующие антитела.

В клиническом исследовании Фазы II (SHR-1210-II-209) у 156 пациентов определяли наличие антител после лечения камрелизумабом в дозе 200 мг внутривенно каждые 2 недели. У 23 (14,7 %) пациентов выявляли антитела к камрелизумабу не менее одного раза, у 21 (13,5 %) из которых антитела выявляли после окончания лечения и у 13 (8,3 %) пациентов были выявлены нейтрализующие антитела. Оценка влияния антител на эффективность и безопасность произведена путем сравнения данных групп с учетом большой разницы в размере выборки. Первичная конечная точка эффективности (полный ответ, частичный ответ) была достигнута у 20,0 % пациентов с обнаруженными антителами (N=20) и у 29,9 % пациентов без антител (N=127). Медиана выживаемости без прогрессирования составила 5,0 и 3,6 месяцев, соответственно. У всех пациентов с выявленными антителами (N=21) развивались НР (100 %), у 7 (33,3 %) пациентов развивались НР 3 степени тяжести или выше. Прекращение терапии камрелизумабом в связи с НР потребовалось у 2 (9,5 %) пациентов, временная отмена терапии – у 7 (33,3 %) пациентов. Серьезные НР выявлены у 6 (28,6 %) пациентов, в том числе у 2 пациентов с летальным исходом. Иммуноопосредованные НР выявлены у 20 (95,2 %) пациентов, у 2 (9,5 %) пациентов развивались иммуноопосредованные НР 3 степени тяжести. У большинства пациентов без антител (N=130) развивались НР (99,2 %), у 39 (30,0 %) пациентов развивались НР 3 степени тяжести или выше. Прекращение терапии камрелизумабом в связи с НР потребовалось у 1 (0,8 %) пациента, временная отмена терапии – у 17 (13,1 %) пациентов. Серьезные НР выявлены у 24 (18,5 %) пациентов, в том числе 8 пациентов с летальным исходом. Иммуноопосредованные НР выявлены у 124 (95,4 %) пациентов, у 2 (1,5 %) пациентов развивались иммуноопосредованные НР 3 степени тяжести.

В клиническом исследовании Фазы III (SHR-1210-III-308) среди подвергнутых оценке 133 пациентов с раком носоглотки, получавших лечение камрелизумабом в дозе 200 мг внутривенно каждые 3 недели в комбинации с цисплатином и гемцитабином, у 19 (14,3 %) пациентов выявляли антитела к камрелизумабу не менее одного раза, а у 16 (12,0 %) пациентов антитела выявляли после окончания лечения. У 8 (6,0 %) пациентов были выявлены нейтрализующие антитела.

В клиническом исследовании Фазы III (SHR-1210-III-306) среди подвергнутых оценке 289 пациентов с плоскоклеточным раком пищевода, получавших лечение камрелизумабом в дозе 200 мг внутривенно каждые 3 недели в комбинации с паклитакселом и цисплатином, у 109 (37,7 %) пациентов выявляли антитела к камрелизумабу не менее одного раза, а у 92 (31,8 %) пациентов антитела выявляли после окончания лечения. У 64 (22,1 %) пациентов были выявлены нейтрализующие антитела. В проведенных исследованиях не выявлено значимого влияния образования антител на эффективность и безопасность.

Признаков изменения скорости клиренса камрелизумаба (у 837 пациентов с раком носоглотки, раком пищевода, немелкоклеточным раком легкого, неходжкинскими лимфомами, раком печени и другими онкологическими заболеваниями в 4 клинических исследованиях Фазы I, 5 клинических исследованиях Фазы II и 2 клинических исследованиях Фазы III) после появления связывающих или нейтрализующих антител против камрелизумаба не наблюдалось.

Сообщение о подозреваемых нежелательных реакциях

Важно сообщать о подозреваемых нежелательных реакциях после регистрации лекарственного препарата с целью обеспечения непрерывного мониторинга соотношения «польза – риск» лекарственного препарата. Медицинским работникам рекомендуется сообщать о любых подозреваемых нежелательных реакциях лекарственного препарата через национальные системы сообщения о нежелательных реакциях государств – членов Евразийского экономического союза.

Российская Федерация

Федеральная служба по надзору в сфере здравоохранения Российской Федерации

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

Телефон: +7 (800) 550–99–03

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

Сайт в информационно-коммуникационной сети «Интернет»: <https://roszdravnadzor.gov.ru>

4.9. Передозировка

Симптомы

В клинических исследованиях у пациентов, получавших камрелизумаб в дозе 10 мг/кг, признаков передозировки не наблюдалось.

В случае передозировки необходимо проводить тщательный мониторинг пациентов в отношении признаков и симптомов нежелательных реакций.

Лечение

Симптоматическое лечение.

5. ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

5.1. Фармакодинамические свойства

Фармакотерапевтическая группа: противоопухолевые средства; моноклональные антитела и их конъюгаты с лекарственными средствами; ингибиторы PD-1/PD-L1 (белок запрограммированной гибели клеток I / его лиганд).

Код АТХ: L01FF.

Механизм действия, фармакодинамические эффекты

Камрелизумаб – это гуманизированное моноклональное антитело, селективно блокирующее взаимодействие между PD-1 и его лигандами PD-L1 и PD-L2. Камрелизумаб является иммуноглобулином изотипа IgG4/каппа с молекулярной массой около 143 кДа.

PD-1 – это рецептор, являющийся иммунной контрольной точкой, который ограничивает активность Т-лимфоцитов в периферических тканях. Опухолевые клетки могут использовать сигнальный путь PD-1 для ингибирования активного Т-клеточного иммунологического надзора.

Камрелизумаб представляет собой высокоаффинное антитело к PD-1 рецептору, при ингибировании которого осуществляется двойная блокада сигнального пути рецептору, включающего лиганды PD-L1 и PD-L2 на опухолевых или антигенпрезентирующих клетках. В результате ингибирования связывания рецептора PD-1 с его лигандами камрелизумаб реактивирует опухоль-специфичные цитотоксические Т-лимфоциты в микроокружении опухоли и, таким образом, реактивирует противоопухолевый иммунитет.

Камрелизумаб может применяться при реактивной пролиферации эндотелия капилляров, однако механизм действия не установлен. В доклинических исследованиях показано, что камрелизумаб слабо связывается с рецептором фактора роста эндотелия сосудов человека

2 типа (VEGF2), константа диссоциации (K_d) с рецептором VEGF2 составляет 714 нМ, тогда как K_d с рецептором PD-1 составляет 3,31 нМ.

Клиническая эффективность и безопасность

Местнораспространенный или метастатический плоскоклеточный рак пищевода (монотерапия)

Рандомизированное, многоцентровое, открытое исследование SHR-1210-III-301-ESC (ESCORT) было проведено с целью оценки эффективности и безопасности монотерапии камрелизумабом у пациентов с местнораспространенным или метастатическим плоскоклеточным раком пищевода, которые ранее получали системную терапию первой линии. В исследование были включены взрослые пациенты (в возрасте от 18 до 75 лет) с непереносимостью или отсутствием ответа на системную терапию (например, препараты платины, производные таксанов и фторурацила). Пациенты включались в исследование вне зависимости от экспрессии PD-L1. Критериями включения были наличие не менее одного измеряемого поражения согласно критериям оценки RECIST в. 1.1 (солидные очаги ≥ 10 мм при спиральной КТ в аксиальной плоскости, или лимфоузлы ≥ 15 мм по короткой оси), отсутствие нарушений функции печени и/или почек или нарушение функции печени и/или почек легкой степени тяжести, оценка общесоматического статуса по шкале ECOG 0–1 балл. Критериями исключения были аутоиммунное заболевание в анамнезе, наличие или подозрение на интерстициальную пневмонию, применение взаимодействующих с PD-1/PD-L1 препаратов, проведение лучевой терапии, введение противоопухолевых препаратов (моноклональные антитела, химиотерапия, таргетная терапия) в течение 4 недель до рандомизации, инфекция вирусом иммунодефицита человека (ВИЧ), вирусами гепатита В или С в анамнезе, пациенты с инфекцией вирусами гепатита В или С, не получающие лечения.

448 пациентов было рандомизировано и получало лечение в ходе исследования, 228 пациентов получали инфузию камрелизумаба в дозе 200 мг в течение 30–60 мин каждые 2 недели. 220 пациентов группы сравнения назначали стандартную химиотерапию, 177 из которых получали инфузию иринотекана в дозе 180 мг/м² площади поверхности тела (ППТ) каждые 2 недели, а 43 пациента получали инфузию доцетаксела в дозе 75 мг/м² ППТ каждые 3 недели вплоть до прогрессирования заболевания или развития признаков неприемлемой токсичности. Визуальную оценку опухоли проводили согласно критериям оценки RECIST в. 1.1. каждые 8 недель после рандомизации. Последующее наблюдение для оценки выживаемости проводилось каждый месяц после последнего введения препарата. Первичной конечной точкой для оценки эффективности была общая выживаемость (ОВ). Вторичными конечными точками для оценки эффективности были выживаемость без прогрессирования (ВБП) и частота объективного ответа (ЧОО), оцениваемые исследователями.

Исходные характеристики заболевания исследуемой популяции были надлежащим образом сбалансированы между группами терапии. Медиана возраста составила 60 лет (диапазон от 36 до 74 лет), а 26,3 % пациентов составили пациенты пожилого возраста (≥ 65 лет). 89,3 % пациентов были мужчинами. Исходная оценка общесоматического статуса по шкале ECOG была равна 1 баллу у 79,7 % (157 пациентов), у 20,1 % – 0 баллов. У 60,0 % пациентов были выявлены метастазы ≥ 2 органах. 423 (94,4 %) пациента получали 1 линию терапии препаратами платины.

Ключевые результаты оценки эффективности представлены в Таблице 4 и на Рисунке 1. Полученные данные продемонстрировали статистически значимое улучшение ОВ и ВБП на фоне применения камрелизумаба у пациентов с местнораспространенным или метастатическим плоскоклеточным раком пищевода по сравнению со стандартной химиотерапией, отношение рисков (ОР) ОВ составило 0,705 (95 % ДИ 0,572; 0,869) и ОР ВБП составило 0,693 (95 % ДИ 0,559; 0,858).

Таблица 4. Основные результаты клинического исследования SHR-1210-III-301-ESC (ESCORT)

	Исследуемая группа (N=228)	Группа сравнения (N=220)
Общая выживаемость (ОВ)		
Пациенты с явлением, (%)	172 (75,4)	191 (86,8)
Медиана (месяцы) 95 ДИ	8,28 (6,77; 9,72)	6,24 (5,68; 6,93)
Выживаемость в течение 12 месяцев 95 ДИ	33,68 % (27,56 %; 39,89 %)	22,31 % (17,02 %; 28,07 %)
Отношение рисков [†] 95 ДИ	0,705 (0,572; 0,869)	
значение p [*]	0,0010	
Выживаемость без прогрессирования (ВБП)		
Пациенты с явлением, (%)	202 (88,6)	174 (79,1)
Медиана (месяцы) 95 ДИ	1,94 (1,87; 2,40)	1,94 (1,87; 2,10)
Отношение рисков [†] 95 ДИ	0,693 (0,559; 0,858)	
значение p [*]	0,0006	
Частота объективного ответа (ЧОО), n (%) 95 ДИ	46 (20,2) (15,17 %; 25,98 %)	14 (6,4) (3,52 %; 10,45 %)
Частота контроля заболевания (ЧКД), n (%) 95 ДИ	102 (44,7) (38,17 %; 51,44 %)	76 (34,5) (28,28 %; 41,23 %)
Частота полных ответов, n (%)	1 (0,4)	1 (0,5)
Частота частичных ответов, n (%)	45 (19,7)	13 (5,9)
Стабильное заболевание, n (%)	56 (24,6)	62 (28,2)
Продолжительность ответа (ПО)^{*†}		
Медиана (месяцы) 95 ДИ	7,39 (3,75; 10,84)	3,38 (0,92; НД [‡])

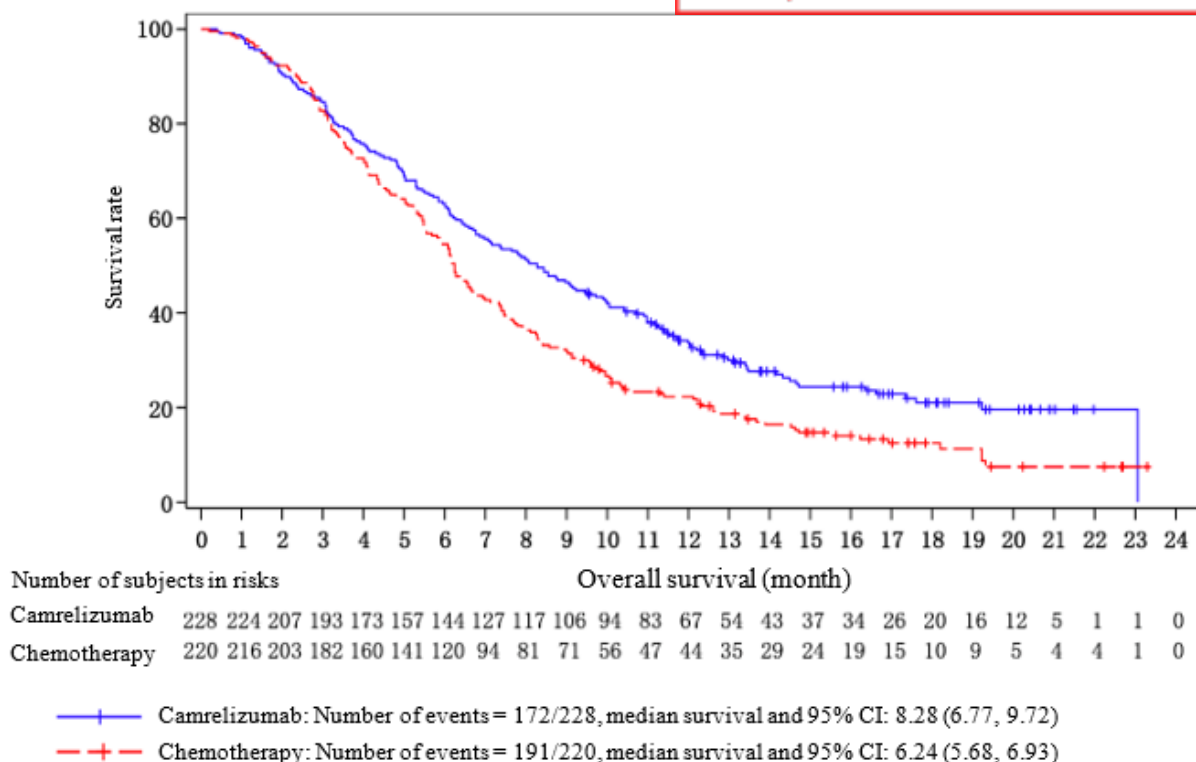
ДИ = доверительный интервал

[†] ОР основано на моделях пропорциональных рисков Кокса, стратифицированных по местнораспространенным и отдаленным метастазам, а также на критериях оценки по шкале ECOG (0 и 1 балл).

^{*} Значение p, основанное на двустороннем стратифицированном логранговом тесте с местнораспространенными и отдаленными метастазами, а также на стратификации оценки по шкале ECOG (0 и 1 балл).

[‡] НД = Не достигнуто.

Рисунок 1. График Каплана-Мейера для ОВ (SHR-1210-III-301 ESCORT)



Неоперабельный местнораспространенный, рецидивирующий или метастатический плоскоклеточный рак пищевода (в комбинации с паклитакселом и цисплатином)

Рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое многоцентровое исследование Фазы III SHR-1210-III-306 (ESCORT-1st) было проведено с целью оценки эффективности и безопасности применения камрелизумаба в комбинации с паклитакселом и цисплатином в 1 линии терапии у пациентов с распространенным плоскоклеточным раком пищевода. В исследование были включены взрослые пациенты в возрасте от 18 до 75 лет с неоперабельным местнораспространенным, рецидивирующим или метастатическим плоскоклеточным раком пищевода, ранее не получавшие системную терапию. Пациенты включались в исследование вне зависимости от экспрессии PD-L1. Критериями включения были наличие не менее одного измеряемого поражения согласно критериям оценки RECIST в. 1.1 (солидные очаги ≥ 10 мм при спиральной КТ в аксиальной плоскости, или лимфоузлы ≥ 15 мм по короткой оси), отсутствие нарушений функции печени и/или почек или нарушение функции печени и/или почек легкой степени тяжести, оценка общесоматического статуса по шкале ECOG 0–1 балл. Критериями исключения были аутоиммунное заболевание в анамнезе, наличие или подозрение на интерстициальную пневмонию, применение взаимодействующих с PD-1/PD-L1 препаратов, инфекция вирусом иммунодефицита человека (ВИЧ), вирусами гепатита В или С в анамнезе, пациенты с инфекцией вирусами гепатита В или С, не получающие лечения.

596 пациентов было рандомизировано, 595 получало лечение в ходе исследования. 298 пациентов получали камрелизумаб (200 мг, день 1), паклитаксел (175 мг/м^2 ППТ, день 1) и цисплатин (75 мг/м^2 ППТ, день 1) каждые 3 недели в течение не более 6 циклов химиотерапии. 297 пациентов получали плацебо (день 1), паклитаксел (175 мг/м^2 ППТ, день 1) и цисплатин (75 мг/м^2 ППТ, день 1) каждые 3 недели в течение не более 6 циклов химиотерапии. После получения 6 циклов химиотерапии пациенты получали монотерапию камрелизумабом (200 мг, день 1) или плацебо (день 1) вплоть до прогрессирования заболевания или развития признаков непереносимой токсичности. Визуальную оценку опухоли проводили согласно критериям оценки RECIST в. 1.1. каждые 6 недель после рандомизации. Последующее наблюдение для оценки выживаемости проводилось каждый месяц после последнего введения препарата. Первичными конечными точками для оценки эффективности были ОВ и ВБП на основании оценки независимого наблюдательного

комитета (IRC). Вторичными конечными точками для оценки эффективности были выживаемость без прогрессирования (ВБП) на основании оценки исследователя, ЧОО, частота контроля заболевания (ЧКД), время до прогрессирования заболевания (ВПЗ) и продолжительность ответа (ПО).

Исходные характеристики заболевания исследуемой популяции были надлежащим образом сбалансированы между группами терапии. Медиана возраста составила 62 года (диапазон от 43 до 75 лет), а 87,2 % пациентов были мужчинами. Медиана индекса массы тела составила 21,1 кг/м². Исходная оценка общесоматического статуса по шкале ECOG была равна 0 баллов (23,0 %) или 1 баллу (77,0 %). У 50,5 % пациентов были выявлены метастазы ≥ 2 органах, у 23,0 % пациентов были метастазы в печени.

Ключевые результаты оценки эффективности представлены в Таблице 5 и на Рисунках 2, 3. Полученные данные продемонстрировали статистически значимое улучшение ОВ и ВБП на фоне применения камрелизумаба в комбинации с паклитакселом и цисплатином в 1 линии терапии у пациентов с местнораспространенным, рецидивирующим или метастатическим плоскоклеточным раком пищевода по сравнению с применением паклитаксела и цисплатина (ОР ОВ = 0,703; 95 % ДИ: (0,561; 0,881); ОР ВБП = 0,561; 95 % ДИ: (0,462; 0,682)).

Таблица 5. Основные результаты клинического исследования SHR-1210-III-306 (ESCORT-1st)

	Камрелизумаб + Паклитаксел + Цисплатин (N=298)	Плацебо + Паклитаксел + Цисплатин (N=220)
Выживаемость без прогрессирования (ВБП)		
Пациенты с явлением, (%)	199 (66,8)	229 (76,8)
Медиана§, (месяцы)	6,9	5,6
95 ДИ	(5,8; 7,4)	(5,5; 5,7)
Отношение рисков†	0,561	
95 ДИ	(0,462; 0,682)	
значение p*	<0,0001	
Общая выживаемость (ОВ)		
Пациенты с явлением, (%)	135 (45,3)	174 (58,4)
Медиана§, (месяцы)	15,3	12,0
95 ДИ	(12,8; 17,3)	(11,0; 13,3)
Отношение рисков†	0,703	
95 ДИ	(0,561; 0,881)	
значение p*	0,0010	
Частота объективного ответа (ЧОО), n (%)		
95 ДИ	215 (72,1)	185 (62,1)
	66,7; 77,2	56,3; 67,6
значение p‡	0,0089	
Частота контроля заболевания (ЧКД), n (%)		
95 ДИ	272 (91,3)	265 (88,9)
	87,5; 94,2	84,8; 92,3
значение p‡	0,3290	
Продолжительность ответа (ПО)		
Медиана§, (месяцы)	7,0	4,6
95 ДИ	(6,1; 8,9)	(4,3; 5,5)

ДИ = доверительный интервал

† ОР основано на моделях пропорциональных рисков Кокса, стратифицированных по метастазам в печени и радикальной химиолучевой терапии.

* Значение p , основанное на одностороннем стратифицированном логранговом тесте с метастазами в печени и радикальной химиолучевой терапии.

‡ Значение p , основанное на двустороннем стратифицированном логранговом тесте с метастазами в печени и радикальной химиолучевой терапии.

§ Оценка медианы выживаемости в соответствии с методом Каплана-Мейера.

Рисунок 2. График Каплана-Мейера для ВБП (SHR-1210-III-306)

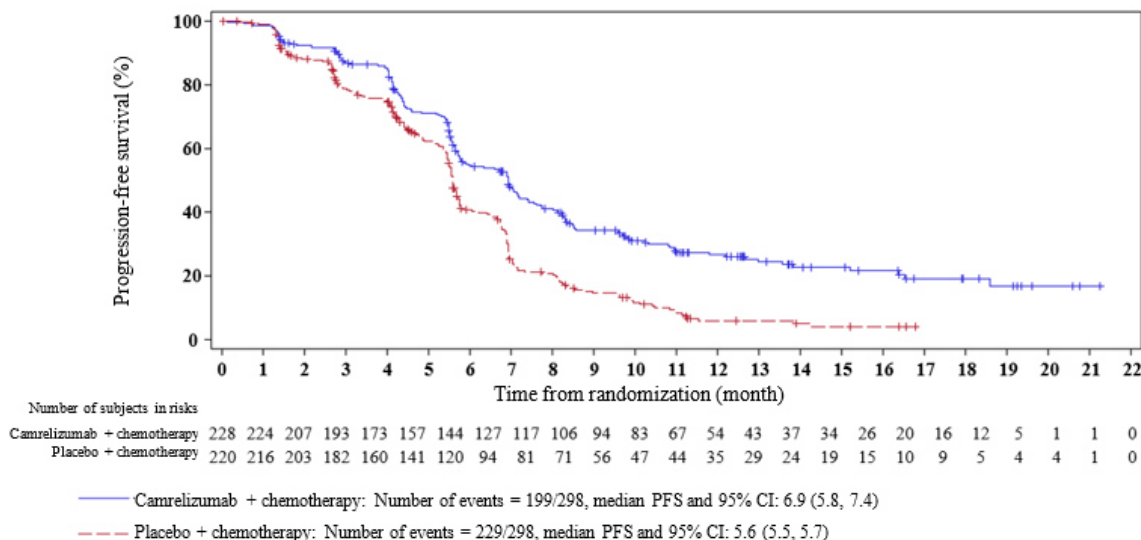
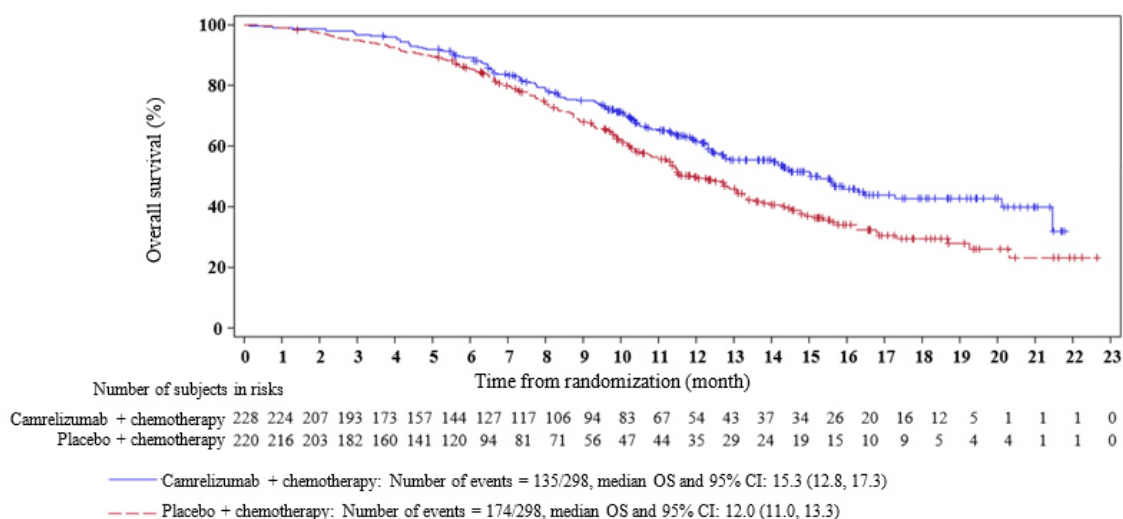


Рисунок 3. График Каплана-Мейера для ОБ (SHR-1210-III-306)



Рецидивирующий или метастатический рак носоглотки (в комбинации с цисплатином и гемцитабином)

Рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое многоцентровое исследование Фазы III SHR-1210-III-308 (CAPTAIN-1st) было проведено с целью оценки эффективности и безопасности применения камрелизумаба в комбинации с цисплатином и гемцитабином в 1 линии терапии у пациентов с рецидивирующим или метастатическим раком носоглотки.

В исследование были включены пациенты с подтвержденным рецидивирующим или метастатическим раком носоглотки. Критериями включения были наличие не менее одного измеряемого поражения согласно критериям оценки RECIST в. 1.1 (солидные очаги ≥ 10 мм при спиральной КТ в аксиальной плоскости, или лимфоузлы ≥ 15 мм по короткой оси), отсутствие нарушений функции печени и/или почек или нарушение функции печени и/или почек легкой степени тяжести, оценка общесоматического статуса по шкале ECOG 0–1 балл. Критериями исключения были аутоиммунное заболевание в анамнезе, наличие или

подозрение на интерстициальную пневмонию, применение системной терапии для лечения рецидивирующего или метастатического рака носоглотки, инфекция вирусом иммунодефицита человека (ВИЧ), вирусами гепатита В или С в анамнезе, пациенты с инфекцией вирусами гепатита В или С, не получающие лечения.

263 пациента было рандомизировано в соотношении 1:1. 134 пациента получали камрелизумаб (200 мг, день 1), цисплатин (80 мг/м² ППТ, день 1) и гемцитабин (1000 мг/м² ППТ, день 1 и день 8) каждые 3 недели в течение 4–6 циклов химиотерапии. Пациенты получали не менее 3 циклов химиотерапии до появления признаков неприемлемой токсичности. 129 пациентов получали плацебо (день 1), цисплатин (80 мг/м² ППТ, день 1) и гемцитабин (1000 мг/м² ППТ, день 1 и день 8) каждые 3 недели в течение 4–6 циклов химиотерапии. Пациенты получали не менее 3 циклов химиотерапии до появления признаков неприемлемой токсичности. После завершения циклов комбинированной химиотерапии пациенты получали монотерапию камрелизумабом (200 мг, день 1) или плацебо (день 1) вплоть до прогрессирования заболевания, развития признаков неприемлемой токсичности, отзыва пациентом информированного согласия или решения исследователя о необходимости прекращения терапии. Максимальная продолжительность терапии камрелизумабом/плацебо составила 2 года. Визуальную оценку опухоли проводили согласно критериям оценки RECIST в. 1.1. каждые 6 недель в первые 16 месяцев и каждые 12 недель в дальнейшем. Последующее наблюдение для оценки выживаемости проводилось один раз в 3 месяца после последнего введения препарата. Первичной конечной точкой для оценки эффективности была ВБП на основании оценки независимого наблюдательного комитета (IRC). Вторичными конечными точками для оценки эффективности были ЧОО и ОВ в течение 2 лет.

Исходные характеристики заболевания исследуемой популяции были надлежащим образом сбалансированы между группами терапии. Медиана возраста составила 49 лет (диапазон от 24 до 74 лет), 8,0 % пациентов были пожилого возраста (≥ 65 лет), а 82,9 % пациентов были мужчинами. Исходная оценка общесоматического статуса по шкале ECOG была равна 0 баллов (34,6 %) или 1 баллу (65,4 %). У 68,8 % пациентов выявлено наличие вируса Эпштейн-Барра. У всех пациентов была диагностирована стадия IVb с отдаленными метастазами, у 65,0 % пациентов были выявлены метастазы ≥ 2 органах.

15.06.2020 г. проведен промежуточный анализ, при котором выявлены 149 случаев ВБП (74,1 % от ожидаемого числа случаев). Результаты показали, что ВБП в группе камрелизумаб + цисплатин + гемцитабин была значительно выше по сравнению с группой цисплатин + гемцитабин (OR = 0,54; 95 % ДИ: (0,387; 0,762); односторонний $p = 0,0002$). На дату прекращения сбора данных 31.01.2025 г. выявлено 75 случаев ОВ. Ключевые результаты оценки эффективности представлены в Таблице 6 и на Рисунках 4 и 5.

Таблица 6. Основные результаты клинического исследования SHR-1210-III-308

	Камрелизумаб + Цисплатин+ Гемцитабин (N=134)	Плацебо + Цисплатин+ Гемцитабин (N=129)
Выживаемость без прогрессирования (ВБП)		
Пациенты с явлением, (%)	66 (49,3)	83 (64,3)
Медиана (месяцы)	9,7	6,9
95 ДИ	(8,28; 11,37)	(5,91; 7,26)
Отношение рисков†	0,54	
95 ДИ	(0,387; 0,762)	
значение p^*	0,0002	
Общая выживаемость (ОВ)		
Пациенты с явлением, (%)	43 (32,1)	32 (24,8)
Медиана (месяцы)	35,4	30,0
95 ДИ	(30,98; 48,72)	(22,57; 43,40)

Выживаемость в течение 12 месяцев 95 ДИ	85,0 % (77,77; 90,08)	81,9 % (74,06; 87,60)
Выживаемость в течение 24 месяцев 95 ДИ	70,4 % (61,81; 77,44)	56,5 % (47,26; 64,70)
Отношение рисков [†] 95 ДИ	0,84 (0,620; 1,147)	
значение р*	0,1384	
Частота объективного ответа (ЧОО), n (%) 95 ДИ	117 (87,3) (80,47; 92,43)	104 (80,6) (72,74; 87,05)
Частота контроля заболевания (ЧКД), n (%) 95 ДИ	129 (96,3) (91,51; 98,78)	122 (94,6) (89,14; 97,79)
Частота полных ответов, n (%)	7 (5,2)	4 (3,1)
Частота частичных ответов, n (%)	110 (82,1)	100 (77,5)
Стабильное заболевание, n (%)	12 (9,0)	18 (14,0)
Не оценивалось	3 (2,2)	3 (2,3)
Продолжительность ответа (ПО)		
Медиана [‡] , (месяцы) 95 ДИ	8,5 (6,93; 11,10)	5,6 (5,16; 6,87)

ДИ = доверительный интервал

[†] ОР основано на моделях пропорциональных рисков Кокса, стратифицированных по наличию/отсутствию метастазов в печени и радикальной химиолучевой терапии, оценке по шкале ECOG (0 и 1 балл).

* Значение р, основанное на одностороннем стратифицированном логранговом тесте с метастазами в печени и радикальной химиолучевой терапии, оценке по шкале ECOG (0 и 1 балл).

[‡] В соответствии с методом Каплана-Мейера.

Рисунок 4. График Каплана-Мейера для ВБП (SHR-1210-III-308)

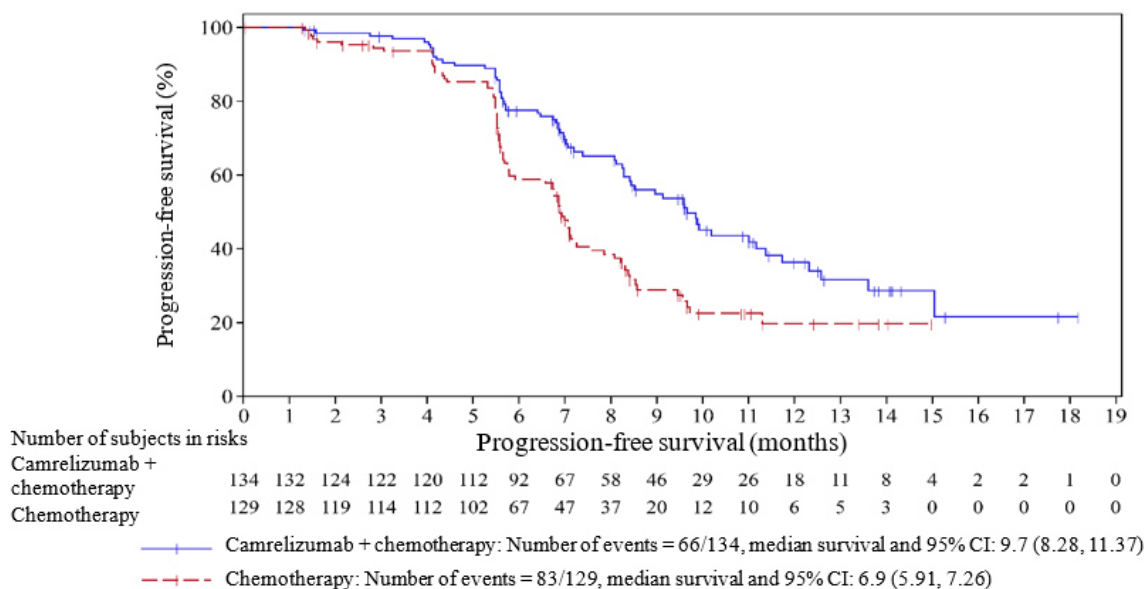
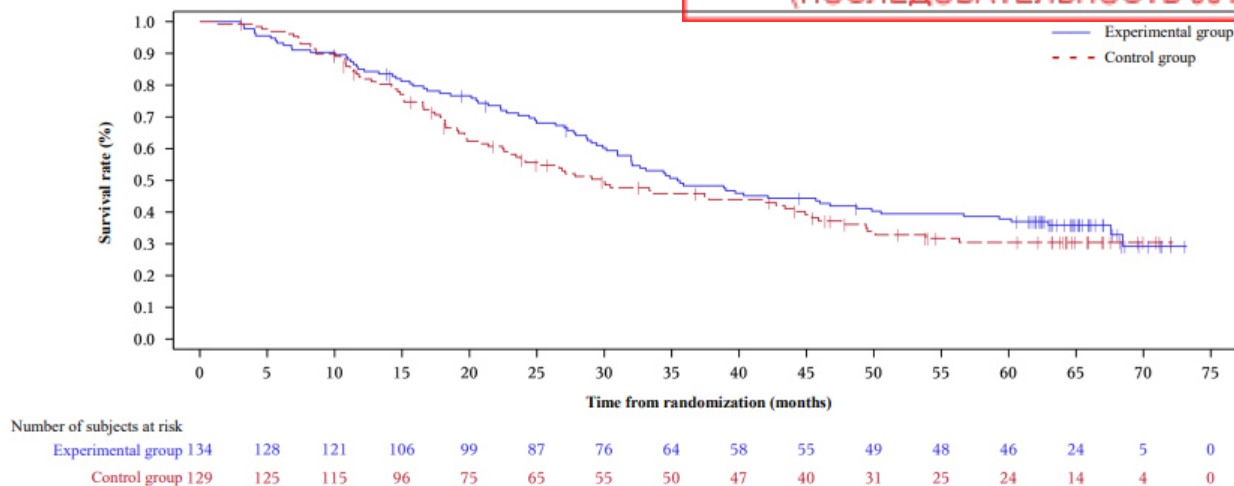


Рисунок 5. График Каплана-Мейера для ОБ (SHR-1210-III-308)



Местнораспространенный или метастатический неплоскоклеточный немелкоклеточный рак легкого (в комбинации с пеметрекседом и карбоплатином)

Рандомизированное открытое контролируемое исследование Фазы III SHR-1210-III-303-NSCLC (NCT03134872) было проведено с целью оценки эффективности и безопасности применения камрелизумаба в комбинации с пеметрекседом и карбоплатином в качестве 1 линии терапии у пациентов с распространенным или метастатическим неплоскоклеточным НМРЛ.

В исследование были включены пациенты с подтвержденным распространенным или метастатическим неплоскоклеточным НМРЛ без мутаций EGFR и ALK. Критериями включения были наличие не менее одного измеряемого поражения (лимфоузлы ≥ 15 мм по короткой оси или неузловые очаги ≥ 10 мм в аксиальной плоскости), отсутствие нарушений функции печени и/или почек или нарушение функции печени и/или почек легкой степени тяжести, оценка общесоматического статуса по шкале ECOG 0–1 балл. В исследование включали пациентов независимо от статуса экспрессии PD-L1 в их опухолях до начала исследования. Критериями исключения были: аутоиммунное заболевание в анамнезе, наличие или подозрение на интерстициальную пневмонию, применение системной терапии для лечения распространенного или метастатического НМРЛ, инфекция вирусом иммунодефицита человека (ВИЧ), пациенты с инфекцией вирусами гепатита В или С, не получающие лечения.

412 пациентов были рандомизированы в соотношении 1:1. 205 пациентов получали 4–6 циклов терапии камрелизумабом в дозе 200 мг, пеметрекседом в дозе 500 мг/м² и карбоплатином в дозе, соответствующей AUC 5 мг/мл/мин, каждые 3 недели, с последующим применением поддерживающей терапии, состоящей из камрелизумаба в дозе 200 мг и пеметрекседа в дозе 500 мг/м²; лечение продолжалось каждые 3 недели до прогрессирования заболевания или возникновения неприемлемой токсичности. 207 пациентов получали лечение пеметрекседом в дозе 500 мг/м² и карбоплатином в дозе, соответствующей AUC 5 мг/мл/мин, каждые 3 недели в течение 4–6 циклов с последующим применением поддерживающей терапии пеметрекседом в дозе 500 мг/м² каждые 3 недели; лечение продолжалось до прогрессирования заболевания или развития признаков неприемлемой токсичности. Визуальную оценку опухоли проводили согласно критериям оценки RECIST в. 1.1. каждые 6 недель в течение 54 недель после рандомизации и каждые 12 недель в дальнейшем. Последующее наблюдение для оценки выживаемости проводилось один раз в 3 месяца после последнего введения препарата. Первичной конечной точкой эффективности была выживаемость без прогрессирования заболевания. Вторичные конечные точки эффективности включали в себя общую выживаемость и частоту объективного ответа.

Исходные характеристики заболевания исследуемой популяции были надлежащим образом сбалансированы между группами терапии. Медиана возраста составила 60 лет (диапазон от 24 до 71 года), из них 23,8 % пациентов были в возрасте ≥ 65 лет, а 71,6 % пациентов были мужского пола. Исходная оценка общесоматического статуса по шкале ECOG была равна 0 баллов (20,4 %) или 1 баллу (79,6 %). Около 62,4 % пациентов курили ≥ 400 сигарет/год. Около 98,5 % составили пациенты с аденокарциномой, 82,8 % – пациенты с IV стадией рака, а 62,0 % имели признаки экспрессии PD-L1.

Промежуточный анализ, проведенный 31 марта 2019 г. по достижении 205 случаев ВБП (72 % от ожидаемого числа случаев), показал, что ВБП в группе камрелизумаб + пеметрексед + карбоплатин была значительно выше по сравнению с группой пеметрексед + карбоплатин (OR = 0,599; 95 % ДИ: (0,453; 0,791); односторонний $p=0,0001$). По состоянию на 25 февраля 2020 г. при оценке ОВ у 205 пациентов отношение рисков составило 0,727 (95 % ДИ: 0,550, 0,958), односторонний $p=0,0117$. Ключевые результаты оценки эффективности представлены в Таблице 7.

Таблица 7. Основные результаты клинического исследования SHR-1210-III-303-NSCLC

	Камрелизумаб + Пеметрексед + Карбоплатин (N=205)	Пеметрексед + Карбоплатин (N=207)
Выживаемость без прогрессирования (ВБП)		
Пациенты с явлением, (%)	94 (45,9)	111 (53,6)
Медиана (месяцы)	11,27	8,25
95 ДИ	(9,59; 15,38)	(6,01; 9,69)
Отношение рисков†	0,599	
95 ДИ	(0,453; 0,791)	
значение p^*	0,0001	
Общая выживаемость (ОВ)		
Пациенты с явлением, (%)	92 (44,9)	113 (54,6)
Медиана (месяцы)	27,86	20,47
95 ДИ	(21,88; НД [§])	(15,93; 24,38)
Отношение рисков†	0,727	
95 ДИ	(0,550; 0,958)	
значение p^*	0,0117	
Частота объективного ответа (ЧОО), n (%)		
95 ДИ	124 (60,5) (53,44; 67,23)	80 (38,6) (31,98; 45,65)
Частота контроля заболевания (ЧКД), n (%)		
95 ДИ	180 (87,8) (82,53; 91,95)	154 (74,4) (67,88; 80,19)
Частота полных ответов, n (%)	2 (1,0)	2 (1,0)
Частота частичных ответов, n (%)	122 (59,5)	78 (37,7)
Стабильное заболевание‡, n (%)	56 (27,3)	74 (35,8)
Продолжительность ответа (ПО)		
Медиана, (месяцы)	17,58	9,89
95 ДИ	(11,63, НД [§])	(8,41; 13,83)

ДИ = доверительный интервал

† ОР основано на моделях пропорциональных рисков Кокса, стратифицированных по полу (пациенты мужского пола в сравнении с пациентами женского пола), а также стажу курения (≥ 400 сигарет/год в сравнении с < 400 сигарет/год или отказ от курения).

* Значение p , основанное на одностороннем стратифицированном логранговом тесте определялось по полу (пациенты мужского пола в сравнении с пациентами женского пола) и стажу курения (≥ 400 сигарет/год в сравнении с < 400 сигарет/год или отказ от курения).

‡ Отсутствие полного ответа / отсутствие прогрессирования заболевания отнесено к стабильному заболеванию.

§ НД = не достигнуто.

Местнораспространенный или метастатический плоскоклеточный немелкоклеточный рак легкого (в комбинации с паклитакселом и карбоплатином)

Рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое многоцентровое клиническое исследование Фазы III SHR-1210-III-307 (NCT03668496) было проведено с целью оценки эффективности и безопасности применения камрелизумаба в сочетании с паклитакселом и карбоплатином в качестве 1 линии терапии у пациентов с местнораспространенным или метастатическим плоскоклеточным НМРЛ.

В исследование были включены пациенты с подтвержденным местнораспространенным или метастатическим плоскоклеточным НМРЛ стадии IIIВ–IV, ранее не получавшие системную терапию местнораспространенного/метастатического НМРЛ, не имевшие нелеченных метастазов в головной мозге и имевшие оценку общесоматического статуса по шкале ECOG 0–1 балл. Критериями исключения были аутоиммунное заболевание в анамнезе, наличие или подозрение на интерстициальную пневмонию, инфекция вирусом иммунодефицита человека (ВИЧ), пациенты с инфекцией вирусами гепатита В или С.

В исследование было рандомизировано 390 пациентов в соотношении 1:1 (1 рандомизированный пациент не получал терапию, всего лечение получали 389 пациентов). 193 пациента получали камрелизумаб (200 мг, день 1), паклитаксел (175 мг/м^2 , день 1) и карбоплатин (доза, соответствующая AUC 5 мг/мл/мин, день 1) каждые 3 недели в течение 4–6 циклов, с последующим применением поддерживающей терапии камрелизумабом в дозе 200 мг каждые 3 недели до прогрессирования заболевания или возникновения неприемлемой токсичности. 196 пациентов получали плацебо (200 мг, день 1), паклитаксел (175 мг/м^2 , день 1) и карбоплатин (доза, соответствующая AUC 5 мг/мл/мин, день 1) каждые 3 недели в течение 4–6 циклов лечения с последующим применением плацебо в дозе 200 мг каждые 3 недели до прогрессирования заболевания или возникновения неприемлемой токсичности. Визуальную оценку опухоли проводили согласно критериям оценки RECIST в. 1.1. каждые 6 недель в течение 48 недель и каждые 9 недель в дальнейшем. Первичной конечной точкой эффективности была выживаемость без прогрессирования заболевания. Вторичные конечные точки эффективности включали в себя общую выживаемость, частоту объективного ответа, продолжительность ответа и т.д.

Исходные характеристики заболевания исследуемой популяции были надлежащим образом сбалансированы между группами терапии. Медиана возраста составила 63 года (диапазон от 34 до 74 лет), из них 39,8 % пациентов были в возрасте ≥ 65 лет, а 92,3 % пациентов были мужского пола. 82,0 % пациентов курили ≥ 400 сигарет/год. Исходная оценка общесоматического статуса по шкале ECOG была равна 0 баллов (20,8 %) или 1 баллу (79,2 %). 72 % составили пациенты с IV стадией рака, 28 % – с III стадией рака. Доля пациентов с экспрессией PD-L1 ≥ 1 % составила 48,3 %.

В Таблице 8 представлены основные результаты оценки эффективности. Промежуточный анализ, проведенный 6 ноября 2020 г. по достижении 290 случаев ВБП, показал, что ВБП в группе камрелизумаб + паклитаксел + карбоплатин была значительно выше по сравнению с группой плацебо + паклитаксел + карбоплатин (ОР = 0,369; 95 % ДИ: (0,287; 0,474); односторонний $p < 0,0001$), По оценке ОВ, ОР составило 0,545 (95 % ДИ: 0,397; 0,748), $p < 0,0001$.

Таблица 8. Основные результаты клинического исследования SHR-1210-III-307

	Камрелизумаб + Паклитаксел + Карбоплатин (N=193)	Плацебо + Паклитаксел + Карбоплатин (N=196)
Выживаемость без прогрессирования (ВБП)		
Пациенты с явлением, (%)	123 (63,7)	167 (85,2)
Медиана (месяцы)	8,5	4,9
95 ДИ	(6,9;10,4)	(4,2; 5,5)
12-мес. ВБП	37,9	9,2
95 ДИ	(30,7; 45,0)	(5,4;14,1)
Отношение рисков [†]	0,369	
95 ДИ	(0,287; 0,474)	
значение p*	< 0,0001	
Общая выживаемость (ОВ)		
Пациенты с явлением, (%)	65 (33,7)	100 (51,0)
Медиана (месяцы)	НД [‡]	14,5
95 ДИ	(18,4; НД)	(13,2; 16,6)
Отношение рисков [†]	0,545	
95 ДИ	(0,397; 0,748)	
значение p*	< 0,0001	
Частота объективного ответа (ЧОО), n (%)		
95 ДИ	125 (64,8) (57,6; 71,5)	72 (36,7) (30,0; 43,9)
Частота контроля заболевания (ЧКД), n (%)		
95 ДИ	170 (88,1) (82,7; 92,3)	163 (83,2) (77,2; 88,1)
Частота полных ответов, n (%)	15 (7,8)	3 (1,5)
Частота частичных ответов, n (%)	110 (57,0)	69 (35,2)
Стабильное заболевание [‡] , n (%)	45 (23,3)	91 (46,4)
Продолжительность ответа (ПО)		
Медиана, (месяцы)	13,1	4,4
95 ДИ	(9,3; 15,7)	(4,2;4,9)

ДИ = доверительный интервал

[†] ОР основано на моделях пропорциональных рисков Кокса, стратифицированных по полу (пациенты мужского пола в сравнении с пациентами женского пола), а также стажу курения (≥ 400 сигарет/год в сравнении с < 400 сигарет/год или отказ от курения), наличию метастаз в печени или головном мозге (наличие 1 метастазы по сравнению с отсутствием метастаз).

* Значение p, основанное на одностороннем стратифицированном логранговом тесте определялось по полу (пациенты мужского пола в сравнении с пациентами женского пола) и стажу курения (≥ 400 сигарет/год в сравнении с < 400 сигарет/год или отказ от курения), наличию метастаз в печени или головном мозге (наличие 1 метастазы по сравнению с отсутствием метастаз).

[‡] НД = не достигнуто.

5.2. Фармакокинетические свойства

Было проведено исследование фармакокинетики камрелизумаба у 672 пациентов с различными онкологическими заболеваниями, получавших препарат в дозах 1–10 мг/кг (включая 60–600 мг) каждые 2, 3 или 4 недели, в 10 клинических исследованиях фазы I, II, III.

Абсорбция

В диапазоне доз 1–10 мг/кг или 60–600 мг пиковая концентрация в плазме ($C_{\max}$) камрелизумаба увеличивалась прямо пропорционально после введения препарата. Площадь под кривой зависимости «концентрация-время» (AUC) увеличивалась более пропорционально при более высоких дозах камрелизумаба (≥ 6 мг/кг или ≥ 200 мг). При введении более низких доз (1–3 мг/кг или 60–200 мг) $C_{\max}$ достигалась медленнее по сравнению с более высокими дозами, что свидетельствует о дозозависимом характере клиренса.

После многократного введения равновесная концентрация достигалась к 16 неделе, а системное накопление – в 2,3 раза выше.

Распределение

Равновесный объем распределения составил 6 л (изучался у пациентов с гепатоцеллюлярным раком).

Элиминация

Период полувыведения ($t_{1/2}$) составляет около 17 дней (27 %).

Клиренс камрелизумаба примерно на 16 % ниже 0,21 л/день (30 %) после достижения равновесной концентрации по сравнению с первой дозой 0,25 л/день (29 %). Это снижение клиренса с течением времени не считается клинически значимым.

Фармакокинетическая-фармакодинамическая зависимость

Следующие факторы не оказывали клинически значимого влияния на фармакокинетику камрелизумаба: возраст (от 17 до 82 лет), пол (27 % пациентов женского пола, 73 % мужского пола), раса (89 % монголоидной расы, 11 % европеоидной расы), исходная активность АЛТ (2–203 МЕ/л), исходная активность АСТ (8–281 МЕ/л), исходная концентрация ОБ (от 0,12 до 1,90 мг/дл), масса тела (от 30 до 150 кг), исходная оценка по шкале ECOG, исходный размер опухоли (от 10 до 257 мм), вирусная этиология опухоли, гистологический тип опухоли, почечная недостаточность легкой или средней степени тяжести, печеночная недостаточность легкой степени тяжести.

Особые группы пациентов

Почечная недостаточность

Влияние почечной недостаточности легкой и средней степени тяжести (расчетная скорость клубочковой фильтрации (рСКФ) 30–89 мл/мин) на клиренс камрелизумаба не выявлено. Фармакокинетика камрелизумаба у пациентов с почечной недостаточностью тяжелой степени тяжести (рСКФ < 30 мл/мин) не изучалась.

Печеночная недостаточность

Влияние печеночной недостаточности легкой степени тяжести (концентрация ОБ $\leq$ ВГН и активность АСТ > ВГН или концентрация ОБ от 1,0 до 1,5 раз > ВГН и любое значение активности АСТ) на клиренс камрелизумаба не выявлено. Фармакокинетика камрелизумаба у пациентов с печеночной недостаточностью со средней (концентрация ОБ от 1,5 до 3 раз выше ВГН и любое значение активности АСТ) и тяжелой степени тяжести (концентрация ОБ > 3 раз выше ВГН и любое значение активности АСТ) не изучалась.

Дети

Фармакокинетика камрелизумаба у детей в возрасте до 18 лет не изучалась.

5.3. Данные доклинической безопасности

Исследования генотоксичности камрелизумаба не проводились.

Исследования репродуктивной токсичности камрелизумаба не проводились.

В исследованиях токсичности при многократном введении через 1 и 6 месяцев камрелизумаб не оказывал существенного влияния на репродуктивные органы самцов и самок яванских макаков, однако большинство подопытных животных были неполовозрелыми.

Сохранение беременности путем поддержания иммунной толерантности матери к плоду является одной из основных функций сигнального пути PD-1/PD-L1. Блокада передачи сигналов PD-L1 у беременных грызунов нарушала толерантность матери к плоду, что привело к увеличению числа выкидышей. Существует потенциальный риск, связанный с применением камрелизумаба во время беременности, включая повышенную частоту выкидышей или мертворождения. Учитывая механизм действия камрелизумаба, воздействие препарата на плод может увеличить риск развития иммуноопосредованных нарушений или изменения нормального иммунного ответа.

Исследования канцерогенности камрелизумаба не проводились.

Согласно литературным данным, ингибирование сигнального пути PD-1 у животных увеличивало тяжесть некоторых инфекций и усиливало воспалительные реакции. По сравнению с мышами дикого типа выживаемость нокаутных мышей, инфицированных *Mycobacterium tuberculosis*, значительно снижалась, что было связано с усиленным ростом бактерий и воспалительной реакцией у нокаутных мышей. Нокаутные мыши также имели пониженную выживаемость после заражения вирусом менингита.

6 ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

6.1 Перечень вспомогательных веществ

Уксусная кислота ледяная.

α,α -трегалозы дигидрат.

Полисорбат 20.

Натрия гидроксид.

Вода для инъекций*.

* удаляется в процессе лиофилизации.

6.2. Несовместимость

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

6.3. Срок годности (срок хранения)

Невскрытый флакон

3 года.

Приготовленный раствор

После разбавления

Химическая и физическая стабильность готового к применению лекарственного препарата подтверждена в течение не более 6 ч при температуре не выше 25 °C и в течение не более 24 ч при температуре не выше 2–8 °C.

С микробиологической точки зрения, если метод вскрытия (восстановления, разведения) не препятствует микробной контаминации, лекарственный препарат подлежит немедленному применению.

Если лекарственный препарат не введен немедленно, хранение готового к применению лекарственного препарата и обеспечение условий является обязанностью пользователя.

6.4. Особые меры предосторожности при хранении

Хранить при температуре 2–8 °С в оригинальной упаковке для защиты от света. Не замораживать.

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

6.5. Характер и содержание упаковки

200 мг камрелизумаба во флаконе из прозрачного стекла типа I (вместимостью 20 мл), укупоренном резиновой пробкой из бромбутилового каучука и обжатом алюминиевым колпачком типа «флип-офф».

1 флакон помещают в ложемент из картона и вместе с листком-вкладышем в пачку из картона с перфорацией для контроля первого вскрытия.

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

Препарат Арейма является стерильным и не содержит консервантов.

Следует развести содержимое флакона с лиофилизатом с помощью 5 мл воды для инъекций, используя стерильный шприц. Иглу шприца следует направить таким образом, чтобы раствор стекал по внутренней стенке флакона. Можно аккуратно вращать флакон до полного растворения лиофилизата. Полученный восстановленный раствор представляет собой бесцветный или желтоватого цвета раствор. Не следует использовать раствор, если в нем присутствуют нерастворенные частицы.

Восстановленный раствор объемом 5 мл следует ввести в инфузионный пакет, содержащий 100 мл 5 % раствора декстрозы или 0,9 % раствора натрия хлорида. Раствор для инфузий следует вводить при помощи инфузионной системы со встроенным или присоединенным стерильным апирогенным фильтром с низким связыванием белком с диаметром пор 0,2 мкм.

Препарат следует вводить через отдельную инфузионную систему.

Не следует смешивать с другими лекарственными препаратами.

Восстановление и разбавление следует проводить немедленно после извлечения из холодильника.

Приготовленный раствор для инфузий следует хранить при температуре не выше 25 °С не более 6 ч (включая время инфузии) или при температуре 2–8 °С не более 24 ч. Если приготовленный раствор хранился в холодильнике, его следует выдержать при комнатной температуре перед введением.

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

7. ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

Российская Федерация

ООО «НПО Петровакс Фарм»

142143, Московская обл., г. Подольск, с. Покров, ул. Сосновая, д. 1.

Телефон/факс: +7 (495) 730–75–45.

Электронная почта: info@petrovax.ru

7.1. Представитель держателя регистрационного удостоверения

Претензии потребителей направлять по адресу:

Российская Федерация

ООО «НПО Петровакс Фарм»

142143, Московская обл., г. Подольск, с. Покров, ул. Сосновая, д. 1.

Телефон: 8 (800) 234-44-80.

Электронная почта: adr@petrovax.ru; pv@petrovax.ru

8. НОМЕР (НОМЕРА) РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

9. КАТЕГОРИЯ ОТПУСКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

Лекарственный препарат относится к категории отпуска по рецепту.

Общая характеристика лекарственного препарата Арейма доступна в едином реестре зарегистрированных лекарственных средств Евразийского экономического союза <https://ees.eaeunion.org/> и на официальном сайте уполномоченного органа (экспертной организации) https://lk.regmed.ru/Register/EAEU_SmPC.