

ОСНОВНАЯ ИНФОРМАЦИЯ ИЗ ИНСТРУКЦИИ ПО ПРИМЕНЕНИЮ

В настоящей основной информации содержатся не все сведения, необходимые для безопасного и эффективного применения препарата JEMPERLI. См. полную инструкцию по применению препарата JEMPERLI.

JEMPERLI (достарлимаб-gxly) для инъекций, для внутривенного применения

Первое одобрение в США: 2021

ПОСЛЕДНИЕ ВАЖНЫЕ ИЗМЕНЕНИЯ

Показания и применение (1.1)	8/2024
Способ применения и дозы (2.1, 2.2)	8/2024
Предупреждения и меры предосторожности, тяжелые и смертельные иммуноопосредованные нежелательные реакции (5.1)	3/2024

ПОКАЗАНИЯ И ПРИМЕНЕНИЕ

JEMPERLI — это антитело, блокирующее рецептор запрограммированной гибели клеток-1 (PD-1). Показания к его применению:

Рак эндометрия

- В комбинации с карбоплатином и паклитакселом с последующим применением препарата JEMPERLI в режиме монотерапии для лечения взрослых пациентов с первичным распространенным или рецидивирующим раком эндометрия (РЭ). (1.1)
- В режиме монотерапии для лечения взрослых пациентов с рецидивирующим или распространенным РЭ с дефицитом репарации ошибочно спаренных оснований ДНК (dMMR), определенным с помощью одобренного FDA анализа, который прогрессировал во время или после предшествующего режима терапии, содержащего препарат платины, в любых условиях проведения лечения, и которые не являются кандидатами для радикального хирургического лечения или лучевой терапии. (1.1, 2.1)

Рецидивирующие или распространенные солидные опухоли с дефицитом репарации ошибочно спаренных оснований ДНК

- В качестве монотерапии для лечения взрослых пациентов с рецидивирующими или распространенными солидными опухолями с dMMR, определенным с помощью одобренного FDA анализа, которые прогрессировали во время или после предшествующего лечения, при отсутствии удовлетворительных альтернативных вариантов лечения¹. (1.2, 2.1)

¹ Это показание одобрено по ускоренной процедуре на основании частоты ответа опухоли на лечение и длительности ответа. Продление одобрения данного показания может зависеть от проверки этих данных и описания клинической пользы в подтверждающих исследованиях. (1.2)

СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ

- JEMPERLI, в комбинации с карбоплатином и паклитакселом, при первичном распространенном или рецидивирующем РЭ: 500 мг каждые 3 недели в течение 6 циклов, затем 1000 мг в режиме монотерапии каждые 6 недель во всех последующих циклах. (2.2)
- JEMPERLI, в режиме монотерапии, при рецидивирующем или распространенном РЭ с dMMR: 500 мг каждые 3 недели в течение 4 циклов, затем 1000 мг каждые 6 недель во всех последующих циклах. (2.2)
- JEMPERLI, в режиме монотерапии, при рецидивирующих или распространенных солидных опухолях с dMMR: 500 мг каждые 3 недели в течение 4 циклов, затем 1000 мг каждые 6 недель во всех последующих циклах. (2.2)
- Вводить в виде внутривенной инфузии за 30 минут. (2.2)
- Все указания по дозировке см. в полной инструкции по применению.

ЛЕКАРСТВЕННЫЕ ФОРМЫ И ДОЗИРОВКИ

Для инъекций: раствор 500 мг/10 мл (50 мг/мл) во флаконе, содержащем одну дозу. (3)

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

Нет. (4)

ПОЛНАЯ ИНСТРУКЦИЯ ПО ПРИМЕНЕНИЮ: СОДЕРЖАНИЕ*

ПОЛНАЯ ИНСТРУКЦИЯ ПО ПРИМЕНЕНИЮ

1 ПОКАЗАНИЯ И ПРИМЕНЕНИЕ

- 1.1 Рак эндометрия
- 1.2 Рецидивирующие или распространенные солидные опухоли с дефицитом репарации ошибочно спаренных оснований ДНК

2 СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ

- 2.1 Отбор пациентов
- 2.2 Рекомензуемые дозы
- 2.3 Изменения дозы при нежелательных реакциях

ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ И МЕРЫ ПРЕДОСТОРОЖНОСТИ

- В любой системе органов или ткани могут возникнуть иммуноопосредованные нежелательные реакции, которые могут быть тяжелыми или смертельными, в том числе следующие: иммуноопосредованный пневмонит, иммуноопосредованный колит, иммуноопосредованный гепатит, иммуноопосредованные эндокринопатии, иммуноопосредованный нефрит с нарушением функции почек, иммуноопосредованные дерматологические нежелательные реакции и отторжение трансплантата солидного органа. Необходимо вести мониторинг для выявления признаков и симптомов иммуноопосредованных нежелательных реакций. Необходимо оценить данные клинических биохимических исследований, в частности уровни печеночных ферментов, креатинина и показателей функции щитовидной железы, перед лечением и периодически оценивать их во время лечения. В зависимости от тяжести реакции следует приостановить или полностью прекратить лечение препаратом JEMPERLI и назначить кортикостероиды. (2.3, 5.1)
- Инфузионные реакции: прервать введение, замедлить скорость инфузии или полностью прекратить введение препарата JEMPERLI в зависимости от тяжести реакции. (2.3, 5.2)
- Осложнения аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток (ТГСК): у пациентов, которым проводят аллогенную ТГСК до или после лечения антителом, блокирующим PD-1/PD-L1, могут возникнуть смертельные и другие серьезные осложнения. (5.3)
- Эмбриофетальная токсичность: может нанести вред плоду. Необходимо сообщать женщинам, способным к деторождению, о потенциальном риске для плода и рекомендовать использовать эффективные методы контрацепции. (5.4, 8.1, 8.3)

НЕЖЕЛАТЕЛЬНЫЕ РЕАКЦИИ

- Наиболее частые нежелательные реакции (частота $\geq 20\%$), включая отклонения от нормы показателей лабораторных исследований, при применении препарата JEMPERLI в комбинации с карбоплатином и паклитакселом у пациентов с РЭ: пониженный уровень гемоглобина, повышенный уровень креатинина, периферическая нейропатия, пониженное количество лейкоцитов, усталость, тошнота, алоpecia, пониженное количество тромбоцитов, повышенный уровень глюкозы, пониженное количество лимфоцитов, пониженный уровень магния, пониженное количество нейтрофилов, повышенный уровень аспаратаминотрансферазы (АСТ), артралгия, сыпь, запор, диарея, повышенный уровень аланинаминотрансферазы (АЛТ), пониженный уровень калия, пониженный уровень альбумина, пониженный уровень натрия, повышенный уровень щелочной фосфатазы, боль в животе, одышка, пониженный аппетит, повышенный уровень амилазы, пониженный уровень фосфатов, инфекция мочевыводящих путей и рвота. (6.1)
- Наиболее частые нежелательные реакции (частота $\geq 20\%$) при применении препарата JEMPERLI в режиме монотерапии у пациентов с солидными опухолями с dMMR: усталость/астения, анемия, диарея и тошнота. Наиболее частые отклонения от нормы лабораторных показателей 3-й или 4-й степени (частота $\geq 2\%$): пониженное количество лимфоцитов, пониженный уровень натрия, повышенный уровень щелочной фосфатазы и пониженный уровень альбумина. (6.1)

Чтобы сообщить о ПРЕДПОЛАГАЕМЫХ НЕЖЕЛАТЕЛЬНЫХ РЕАКЦИЯХ, свяжитесь с компанией GlaxoSmithKline по телефону 1-888-825-5249 или с FDA по телефону 1-800-FDA-1088 или по ссылке www.fda.gov/medwatch.

ПРИМЕНЕНИЕ В ОСОБЫХ ПОПУЛЯЦИЯХ

Лактация: рекомендуется не кормить грудью. (8.2)

ИНФОРМАЦИЮ ДЛЯ КОНСУЛЬТИРОВАНИЯ ПАЦИЕНТА и Руководство по применению лекарственного препарата см в п. 17.

Пересмотрено: 8/2024

2.4 Подготовка и введение

3 ЛЕКАРСТВЕННЫЕ ФОРМЫ И ДОЗИРОВКИ

4 ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

5 ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ И МЕРЫ ПРЕДОСТОРОЖНОСТИ

5.1 Тяжелые и смертельные иммуноопосредованные нежелательные реакции

5.2 Инфузионные реакции

5.3 Осложнения аллогенной ТГСК

5.4 Эмбриофетальная токсичность

6 НЕЖЕЛАТЕЛЬНЫЕ РЕАКЦИИ

6.1	Применение в клинических исследованиях
8	ПРИМЕНЕНИЕ В ОСОБЫХ ПОПУЛЯЦИЯХ
8.1	Беременность
8.2	Лактация
8.3	Женщины и мужчины, способные к деторождению
8.4	Применение у детей
8.5	Применение у лиц пожилого возраста
11	ОПИСАНИЕ
12	КЛИНИЧЕСКАЯ ФАРМАКОЛОГИЯ
12.1	Механизм действия
12.2	Фармакодинамика
12.3	Фармакокинетика
12.6	Иммуногенность
13	ДОКЛИНИЧЕСКИЕ ТОКСИКОЛОГИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

13.1	Канцерогенность, мутагенность, нарушение фертильности
13.2	Токсикологические и/или фармакологические исследования на животных
14	КЛИНИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ
14.1	Рак эндометрия
14.2	Рецидивирующие или распространенные солидные опухоли с дефицитом репарации ошибочно спаренных оснований ДНК
16	ФОРМА ВЫПУСКА / ХРАНЕНИЕ И ОБРАЩЕНИЕ
17	ИНФОРМАЦИЯ ДЛЯ КОНСУЛЬТИРОВАНИЯ ПАЦИЕНТА
*Разделы или подразделы, пропущенные в полной инструкции по применению, не указаны.	

ПОЛНАЯ ИНСТРУКЦИЯ ПО ПРИМЕНЕНИЮ

1 ПОКАЗАНИЯ И ПРИМЕНЕНИЕ

1.1 Рак эндометрия

Препарат JEMPERLI в комбинации с карбоплатином и паклитакселом с последующим применением препарата JEMPERLI в режиме монотерапии показан для лечения взрослых пациентов с первичным распространенным или рецидивирующим раком эндометрия (РЭ).

Препарат JEMPERLI показан к применению в режиме монотерапии для лечения взрослых пациентов с рецидивирующим или распространенным РЭ с дефицитом репарации ошибочно спаренных оснований ДНК (dMMR), определенным с помощью одобренного FDA анализа, который прогрессировал во время или после предшествующего режима терапии, содержавшего препарат платины, в любых условиях проведения лечения, и которые не являются кандидатами для радикального хирургического лечения или лучевой терапии [см. «Способ применения и дозы» (2.1)].

1.2 Рецидивирующие или распространенные солидные опухоли с дефицитом репарации ошибочно спаренных оснований ДНК

Препарат JEMPERLI показан к применению в режиме монотерапии для лечения взрослых пациентов с рецидивирующими или распространенными солидными опухолями с dMMR, определенным с помощью одобренного FDA анализа, которые прогрессировали во время или после предшествующего лечения, при отсутствии удовлетворительных альтернативных вариантов лечения [см. «Способ применения и дозы» (2.1)]. Это показание одобрено по ускоренной процедуре на основании частоты ответа опухоли на лечение и длительности ответа [см. «Клинические исследования» (14.2)]. Продление одобрения данного показания может зависеть от проверки этих данных и описания клинической пользы в подтверждающих исследованиях.

2 СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ

2.1 Отбор пациентов

Монотерапия

Отбор пациентов для лечения препаратом JEMPERLI в режиме монотерапии следует проводить на основании наличия dMMR в образцах опухоли при:

- рецидивирующем или распространенном РЭ [см. «Клинические исследования» (14.1)];
- рецидивирующих или распространенных солидных опухолях [см. «Клинические исследования» (14.2)].

Информация об одобренных FDA анализах для определения статуса dMMR доступна по ссылке <https://www.fda.gov/companiondiagnostics>.

Поскольку неизвестно влияние предшествующей химиотерапии на результаты анализов на dMMR у пациентов с глиомами высокой степени злокачественности, рекомендуется проводить анализы на этот маркер в первичном образце опухоли, полученном до начала химиотерапии темозоломидом у пациентов с глиомами высокой степени злокачественности.

2.2 Рекомендуемые дозы

Рекомендуемые дозы препарата JEMPERLI представлены в таблице 1.

Таблица 1. Рекомендуемые дозы препарата JEMPERLI

Показание	Рекомендуемые дозы	Длительность/сроки лечения
Комбинированная терапия		
Взрослые с первичным распространенным или рецидивирующим РЭ	500 мг ^a JEMPERLI каждые 3 недели в течение 6 циклов в комбинации с карбоплатином и паклитакселом ^b , затем JEMPERLI в дозе 1000 мг в режиме монотерапии каждые 6 недель во всех последующих циклах. Препарат JEMPERLI следует вводить до введения карбоплатина и паклитаксела, если они вводятся в один и тот же день.	До прогрессирования заболевания, неприемлемой токсичности или до 3 лет.
Монотерапия		
Взрослые с рецидивирующим или распространенным РЭ с dMMR и рецидивирующими или распространенными солидными опухолями с dMMR	500 мг ^a JEMPERLI каждые 3 недели в течение 4 циклов, затем JEMPERLI в дозе 1000 мг ^a каждые 6 недель во всех последующих циклах.	До прогрессирования заболевания или неприемлемой токсичности.

dMMR — дефицит репарации ошибочно спаренных оснований ДНК; РЭ — рак эндометрия.

^a 30-минутная внутривенная инфузия.

^b В соответствующих случаях см. инструкции по применению лекарственных препаратов, которые вводятся в комбинации с препаратом JEMPERLI.

2.3 Изменения дозы при нежелательных реакциях

Снижать дозу препарата JEMPERLI не рекомендуется. В целом следует приостановить применение препарата JEMPERLI при тяжелых (3-й степени) иммуноопосредованных нежелательных реакциях. Следует окончательно прекратить применение препарата JEMPERLI при угрожающих жизни (4-й степени) иммуноопосредованных нежелательных реакциях, рецидивирующих тяжелых (3-й степени) иммуноопосредованных реакциях, при которых требовалось применение системной иммуносупрессивной терапии, или при невозможности снизить дозу кортикостероидов до 10 мг или менее эквивалента преднизона в сутки в течение 12 недель после начала применения кортикостероидов.

Изменения дозы препарата JEMPERLI при нежелательных реакциях, требующих лечения, отличающегося от этих общих рекомендаций, приведены в таблице 2.

Таблица 2. Рекомендуемые изменения дозы при нежелательных реакциях

Нежелательная реакция	Степень тяжести ^a	Изменение дозы
Иммуноопосредованные нежелательные реакции [см. «Предупреждения и меры предосторожности» (5.1)]		
Пневмонит	2-й степени	Приостановить ^b
	3-й или 4-й степени или рецидивирующий 2-й степени	Окончательно прекратить
Колит	2-й или 3-й степени	Приостановить ^b
	4-й степени	Окончательно прекратить
Гепатит без опухолевого поражения печени	Повышение уровня АСТ или АЛТ в 3–8 раз от ВГН или Повышение уровня общего билирубина в 1,5–3 раза от ВГН	Приостановить ^b
	Повышение уровня АСТ или АЛТ более чем в 8 раз от ВГН или Повышение уровня общего билирубина более чем в 3 раза от ВГН	Окончательно прекратить
Гепатит с опухолевым поражением печени ^c	Исходный уровень АСТ или АЛТ — 1–3 ВГН и повышение до 5–10 ВГН или Исходный уровень АСТ или АЛТ — 3–5 ВГН и повышение до 8–10 ВГН	Приостановить ^b
	Повышение уровня АСТ или АЛТ более чем в 10 раз от ВГН или Повышение уровня общего билирубина более чем в 3 раза от ВГН	Окончательно прекратить
Эндокринопатии	2-й, 3-й или 4-й степени	Приостановить до стабилизации клинического

		состояния или окончательно прекратить, в зависимости от степени тяжести ^b
Нефрит с нарушением функции почек	Повышенный уровень креатинина крови 2-й или 3-й степени	Приостановить ^b
	Повышенный уровень креатинина крови 4-й степени	Окончательно прекратить
Эксфолиативные дерматологические состояния	Подозреваемые ССД, ТЭН или ЛСЭСС	Приостановить ^b
	Подтвержденные ССД, ТЭН или ЛСЭСС	Окончательно прекратить
Миокардит	2-й, 3-й или 4-й степени	Окончательно прекратить
Неврологические токсические реакции	2-й степени	Приостановить ^b
	3-й или 4-й степени	Окончательно прекратить
Прочие нежелательные реакции		
Инфузионные реакции [см. «Предупреждения и меры предосторожности» (5.2)]	1-й или 2-й степени	Приостановить или замедлить скорость инфузии
	3-й или 4-й степени	Окончательно прекратить

АЛТ — аланинаминотрансфераза; АСТ — аспаратаминотрансфераза;

ЛСЭСС — лекарственная сыпь с эозинофилией и системными симптомами;

ССД — синдром Стивенса — Джонсона; ТЭН — токсический эпидермальный некролиз;

ВГН — верхняя граница нормы.

^a На основании Общих терминологических критериев нежелательных явлений

Национального института рака (National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events), версия 5.0.

^b Возобновить у пациентов с полным или частичным разрешением реакции (до степени 0 или 1) после постепенного снижения дозы кортикостероидов. Окончательно прекратить применение препарата, если в течение 12 недель после начала применения кортикостероидов не наступает полного или частичного разрешения реакции или если не удастся снизить дозу преднизона до менее 10 мг/сутки (или эквивалентной) в течение 12 недель после начала применения кортикостероидов.

^c Если у пациентов с поражением печени исходный уровень АСТ и АЛТ не превышает ВГН, решение о приостановке или окончательном прекращении применения препарата JEMPERLI следует принимать на основании рекомендаций, касающихся гепатита без поражения печени.

2.4 Подготовка и введение

Подготовка к внутривенной инфузии

- Визуально проверьте раствор на наличие твердых частиц и изменение цвета. Раствор должен быть прозрачным или слегка опалесцирующим, от бесцветного до желтого цвета. Если во флаконе обнаружены видимые частицы, его следует выбросить.
- Не встряхивать.
- Препарат JEMPERLI совместим с пакетом для инфузии из полиолефина, этиленвинилацетата или поливинилхлорида с ди(2-этилгексил)фталатом (ДЭГФ).

- Для введения дозы 500 мг извлеките из флакона 10 мл препарата JEMPERLI одноразовым стерильным шприцем из полипропилена и разведите его в пакете для внутривенной инфузии, содержащем 0,9 % раствор натрия хлорида для инъекций, Фарм. США, или 5 % раствор декстрозы для инъекций, Фарм. США, до конечной концентрации 2–10 мг/мл (максимальный объем 250 мл).
- Для введения дозы 1000 мг извлеките из 2 флаконов по 10 мл препарата JEMPERLI (всего 20 мл) и разведите его в пакете для внутривенной инфузии, содержащем 0,9 % раствор натрия хлорида для инъекций, Фарм. США, или 5 % раствор декстрозы для инъекций, Фарм. США, до конечной концентрации 4–10 мг/мл (максимальный объем 250 мл).
- Перемешайте разбавленный раствор, осторожно переворачивая пакет для инфузии. Не встряхивать.
- Выбросьте неиспользованную часть препарата, оставшуюся во флаконе.

Хранение раствора для инфузии

До момента приготовления хранить в оригинальной картонной упаковке для защиты от света. Приготовленную дозу можно хранить:

- при комнатной температуре не дольше 6 часов с момента приготовления до окончания инфузии;
- в холодильнике при температуре от 2 °C до 8 °C (от 36 °F до 46 °F) не дольше 24 часов с момента приготовления до окончания инфузии. Если разведенный раствор хранился в холодильнике, перед введением дайте ему нагреться до комнатной температуры.

Выбросьте после 6 часов хранения при комнатной температуре или после 24 часов хранения в холодильнике.

Не замораживать.

Введение

Раствор для инфузии следует вводить внутривенно в течение 30 минут через систему для внутривенного введения с трубками из поливинилхлорида или силикона, отвержденного платиной, фитингами из поливинилхлорида или поликарбоната и стерильным апиrogenным встроенным или подсоединяемым фильтром с диаметром пор 0,2 микрона и низким связыванием белка.

Препарат JEMPERLI нельзя вводить внутривенно струйно или болюсно. Не вводите одновременно другие лекарственные препараты через ту же систему для инфузий.

3 ЛЕКАРСТВЕННЫЕ ФОРМЫ И ДОЗИРОВКИ

Для инъекций: 500 мг/10 мл (50 мг/мл), прозрачный или слегка опалесцирующий, от бесцветного до желтого цвета раствор во флаконе, содержащем одну дозу, для внутривенной инфузии после разбавления.

4 ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

Нет.

5 ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ И МЕРЫ ПРЕДОСТОРОЖНОСТИ

5.1 Тяжелые и смертельные иммуноопосредованные нежелательные реакции

JEMPERLI — это моноклональное антитело, относящееся к классу лекарственных средств, связывающихся с рецептором запрограммированной гибели клеток-1 (PD-1) или лигандом рецептора PD-1 (PD-L1), блокируя путь передачи сигналов PD-1/PD-L1, тем самым разблокируя ингибирование иммунного ответа, потенциально нарушая периферическую толерантность и вызывая иммуноопосредованные нежелательные реакции. Важные иммуноопосредованные нежелательные реакции, перечисленные в разделе «ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ И МЕРЫ ПРЕДОСТОРОЖНОСТИ», могут включать не все возможные тяжелые и смертельные иммуноопосредованные реакции.

Иммуноопосредованные нежелательные реакции, которые могут быть тяжелыми или смертельными, могут возникнуть в любой системе органов или ткани. Иммуноопосредованные нежелательные реакции могут возникнуть в любое время после начала применения антитела, блокирующего PD-1/PD-L1. Хотя иммуноопосредованные нежелательные реакции обычно проявляются во время лечения антителами, блокирующими PD-1/PD-L1, они также могут проявиться после прекращения применения антител, блокирующих PD-1/PD-L1.

Для безопасного применения антител, блокирующих PD-1/PD-L1, очень важно раннее выявление и лечение иммуноопосредованных нежелательных реакций. Необходимо вести пристальный мониторинг для выявления симптомов и признаков, которые могут быть клиническими проявлениями лежащих в их основе иммуноопосредованных нежелательных реакций. Необходимо оценить уровни печеночных ферментов, креатинина и показатели функции щитовидной железы перед лечением и периодически оценивать их во время лечения. В случае подозрения на иммуноопосредованные нежелательные реакции следует провести соответствующее обследование для исключения альтернативных причин, включая инфекцию. Необходимо незамедлительно назначить медикаментозное лечение и в соответствующих случаях организовать консультации специалистов.

В зависимости от степени тяжести следует приостановить или окончательно прекратить применение препарата JEMPERLI [см. «Способ применения и дозы» (2.3)]. Как правило, если требуется прервать или прекратить применение препарата JEMPERLI, следует назначить системные кортикостероиды (1–2 мг/кг/сутки преднизона или эквивалентную дозу другого препарата) до улучшения состояния до степени 1 или ниже. При улучшении состояния до степени 1 или ниже нужно постепенно снижать дозу кортикостероидов как минимум в течение 1 месяца. У пациентов, у которых иммуноопосредованную нежелательную реакцию не удастся контролировать кортикостероидами, следует рассмотреть целесообразность назначения других системных иммунодепрессантов.

Ниже приведены рекомендации по устранению токсических проявлений при нежелательных реакциях, при которых не всегда требуется назначение системных кортикостероидов (например, при эндокринопатиях, дерматологических реакциях).

Иммуноопосредованный пневмонит

Препарат JEMPERLI может вызвать иммуноопосредованный пневмонит, который может быть смертельным. Среди пациентов, получавших лечение другими антителами,

блокирующими PD-1/PD-L1, частота пневмонита выше у тех, которые ранее прошли лучевую терапию в области грудной клетки.

Иммуноопосредованный пневмонит возник у 2,3 % (14/605) пациентов, получавших препарат JEMPERLI, в том числе пневмонит 2-й (1,3 %), 3-й (0,8 %) и 4-й (0,2 %) степени тяжести. Пневмонит стал причиной прекращения применения препарата JEMPERLI у 1,3 % пациентов.

Системные кортикостероиды потребовались 79 % (11/14) пациентов с пневмонитом. Пневмонит разрешился у 11 из 14 пациентов. Применение препарата JEMPERLI было приостановлено у 9 пациентов. У 5 пациентов применение препарата JEMPERLI было возобновлено после уменьшения симптомов; у 2 из них произошел рецидив пневмонита.

Иммуноопосредованный колит

Препарат JEMPERLI может вызывать иммуноопосредованный колит. У пациентов с иммуноопосредованным колитом, резистентным к терапии кортикостероидами, получавших лечение антителами, блокирующими PD-1/PD-L1, наблюдалось инфицирование цитомегаловирусом или реактивация цитомегаловируса. В случаях колита, резистентного к терапии кортикостероидами, следует рассмотреть необходимость повторного обследования на инфекции для исключения альтернативных причин.

Иммуноопосредованный колит возник у 1,3 % (8/605) пациентов, получавших препарат JEMPERLI, в том числе нежелательные реакции 2-й (0,7 %) и 3-й (0,7 %) степени тяжести. Колит стал причиной прекращения применения препарата JEMPERLI у 1 пациента (0,2 %).

Системные кортикостероиды потребовались 75 % (6/8) пациентов с колитом. Колит разрешился у 5 из 8 пациентов. У всех 4 пациентов, у которых применение препарата JEMPERLI было приостановлено из-за колита, терапия препаратом JEMPERLI была возобновлена; у 1 из них возник рецидив колита.

Иммуноопосредованный гепатит

Препарат JEMPERLI может вызвать иммуноопосредованный гепатит, который может быть смертельным.

Иммуноопосредованный гепатит возник у 0,5 % (3/605) пациентов, получавших препарат JEMPERLI, во всех случаях явление было 3-й степени. Гепатит привел к прекращению применения препарата JEMPERLI у 1 пациента (0,2 %). Системные кортикостероиды потребовались 2 пациентам с гепатитом, и у 2 из 3 пациентов явления разрешились.

Иммуноопосредованные эндокринопатии

Надпочечниковая недостаточность. Препарат JEMPERLI может вызвать первичную или вторичную надпочечниковую недостаточность. При надпочечниковой недостаточности 2-й степени и выше следует начать симптоматическое лечение в соответствии с рекомендациями учреждения, включая заместительную гормональную терапию по клиническим показаниям. В зависимости от степени тяжести следует приостановить или окончательно прекратить применение препарата JEMPERLI [см. «Способ применения и дозы» (2.3)].

Надпочечниковая недостаточность возникла у 1,2 % (7/605) пациентов, получавших препарат JEMPERLI, в том числе 2-й (0,5 %) и 3-й (0,7 %) степени тяжести. Надпочечниковая недостаточность привела к прекращению применения препарата у 1

пациента (0,2 %) и разрешилась у 4 из 7 пациентов. У всех 4 пациентов, у которых применение препарата JEMPERLI было приостановлено из-за надпочечниковой недостаточности, терапия препаратом JEMPERLI была возобновлена. Системные кортикостероиды потребовались 5 из 7 пациентов с надпочечниковой недостаточностью.

Гипофизит. Препарат JEMPERLI может вызывать иммуноопосредованный гипофизит. Гипофизит может проявляться острыми симптомами, связанными с эффектом объемного образования, такими как головная боль, фотофобия или сужение полей зрения. Гипофизит может вызвать гипопитуитаризм. При наличии клинических показаний следует начать заместительную гормональную терапию. В зависимости от степени тяжести следует приостановить или окончательно прекратить применение препарата JEMPERLI [см. «Способ применения и дозы» (2.3)].

JEMPERLI в комбинации с карбоплатином и паклитакселом. Гипофизит (3-й степени) возник у 0,4 % (1/241) пациентов, получавших препарат JEMPERLI в комбинации с карбоплатином и паклитакселом. Потребовалось системное применение кортикостероидов, и явление разрешилось. Применение препарата JEMPERLI было приостановлено, позже пациент возобновил лечение.

Монотерапия JEMPERLI. Гипофизит (2-й степени) возник у 0,2 % (1/605) пациентов, получавших препарат JEMPERLI в режиме монотерапии. Потребовалось системное применение кортикостероидов, явление не разрешилось. Применение препарата JEMPERLI было приостановлено, позже пациент возобновил лечение.

Нарушения со стороны щитовидной железы. Препарат JEMPERLI может вызывать иммуноопосредованные нарушения со стороны щитовидной железы. Тиреоидит может протекать с эндокринопатией или без нее. После гипертиреоза может возникнуть гипотиреоз. При наличии клинических показаний следует начать заместительную терапию гормонами щитовидной железы или медикаментозное лечение гипертиреоза. В зависимости от степени тяжести следует приостановить или окончательно прекратить применение препарата JEMPERLI [см. «Способ применения и дозы» (2.3)].

Тиреоидит. Тиреоидит возник у 0,5 % (3/605) пациентов, получавших препарат JEMPERLI; все явления были 2-й степени тяжести. Системные кортикостероиды потребовались 1 из 3 пациентов, а анти тиреоидная терапия потребовалась 2 из 3 пациентов с тиреоидитом. Применение препарата JEMPERLI было приостановлено у 1 пациента, позже пациент возобновил лечение. Ни одно из явлений тиреоидита не разрешилось; не было случаев прекращения применения препарата JEMPERLI из-за тиреоидита.

Гипотиреоз. JEMPERLI в комбинации с карбоплатином и паклитакселом. Гипотиреоз возник у 12 % (30/241) пациентов, получавших препарат JEMPERLI в комбинации с карбоплатином и паклитакселом, все явления были 2-й степени тяжести. Гипотиреоз привел к прекращению применения препарата JEMPERLI у 1 пациента и разрешился у 23 % (7/30) пациентов. Применение препарата JEMPERLI было приостановлено у 5 пациентов, и все они возобновили лечение препаратом JEMPERLI. Заместительная терапия гормонами щитовидной железы потребовалось 27 из 30 пациентов с гипотиреозом.

Монотерапия JEMPERLI. Гипотиреоз возник у 8 % (46/605) пациентов, получавших препарат JEMPERLI в режиме монотерапии, все явления были 2-й степени тяжести. Гипотиреоз не привел к прекращению применения препарата JEMPERLI и разрешился

у 37 % (17/46) пациентов. Применение препарата JEMPERLI было приостановлено у 2 пациентов, и у обоих лечение было возобновлено. Заместительная терапия гормонами щитовидной железы потребовалось 45 из 46 пациентов с гипотиреозом.

Гипертиреоз. JEMPERLI в комбинации с карбоплатином и паклитакселом. Гипертиреоз возник у 3,3 % (8/241) пациентов, получавших препарат JEMPERLI в комбинации с карбоплатином и паклитакселом, в том числе 2-й (2,9 %) и 3-й (0,4 %) степени тяжести. Гипертиреоз не привел к прекращению лечения препаратом JEMPERLI и разрешился у 75 % (6/8) пациентов. Применение препарата JEMPERLI было приостановлено у 1 пациента, позже пациент возобновил лечение. Антитиреоидная терапия потребовалась 2 из 8 пациентов, а системные кортикостероиды потребовались 1 из 8 пациентов с гипертиреозом.

Монотерапия JEMPERLI. Гипертиреоз возник у 2,3 % (14/605) пациентов, получавших препарат JEMPERLI в режиме монотерапии, в том числе 2-й (2,1 %) и 3-й (0,2 %) степени тяжести. Гипертиреоз не привел к прекращению лечения препаратом JEMPERLI и разрешился у 71 % (10/14) пациентов. Применение препарата JEMPERLI было приостановлено у 2 пациентов, и у обоих лечение было возобновлено. Антитиреоидная терапия потребовалось 10 из 14 пациентов с гипертиреозом.

Сахарный диабет 1-го типа, который может проявляться диабетическим кетоацидозом. Препарат JEMPERLI может вызвать сахарный диабет 1-го типа, который может проявляться диабетическим кетоацидозом. Необходимо вести мониторинг состояния пациентов на предмет гипергликемии или других признаков и симптомов сахарного диабета. При наличии клинических показаний следует начать применение инсулина. В зависимости от степени тяжести следует приостановить или окончательно прекратить применение препарата JEMPERLI [см. «Способ применения и дозы» (2.3)].

JEMPERLI в комбинации с карбоплатином и паклитакселом. Сахарный диабет 1-го типа (3-й степени) возник у 0,4 % (1/241) пациентов, получавших препарат JEMPERLI в комбинации с карбоплатином и паклитакселом. Сахарный диабет 1-го типа привел к приостановке применения препарата JEMPERLI; лечение пациента было возобновлено, потребовалась длительная инсулинотерапия.

Монотерапия JEMPERLI. Сахарный диабет 1-го типа возник у 0,2 % (1/605) пациентов, получавших препарат JEMPERLI в режиме монотерапии, это явление было 3-й степени тяжести. Сахарный диабет 1-го типа не привел к прекращению лечения и не разрешился.

Иммуноопосредованный нефрит с нарушением функции почек

Препарат JEMPERLI может вызвать иммуноопосредованный нефрит, который может быть смертельным. Нефрит, включая тубулоинтерстициальный нефрит, возник у 0,5 % (3/605) пациентов, получавших препарат JEMPERLI; все явления были 2-й степени тяжести. Нефрит привел к прекращению применения препарата JEMPERLI у 1 пациента (0,2 %) и разрешился у всех пациентов. Применение препарата JEMPERLI было приостановлено у 1 пациента, позже пациент возобновил лечение. Системные кортикостероиды потребовались 2 из 3 пациентов, у которых развился нефрит.

Иммуноопосредованные дерматологические нежелательные реакции

Препарат JEMPERLI может вызывать иммуноопосредованную сыпь или дерматит. При применении антител, блокирующих PD-1/PD-L1, возникали буллезный и эксфолиативный

дерматит, в том числе синдром Стивенса — Джонсона (ССД), токсический эпидермальный некролиз (ТЭН) и лекарственная сыпь с эозинофилией и системными симптомами (ЛСЭСС). Для лечения небуллезной/эксфолиативной сыпи от легкой до средней степени тяжести может быть достаточно применения местных смягчающих средств и/или местных кортикостероидов. В зависимости от степени тяжести следует приостановить или окончательно прекратить применение препарата JEMPERLI [см. «Способ применения и дозы» (2.3)].

Прочие иммуноопосредованные нежелательные реакции

Следующие клинически значимые иммуноопосредованные нежелательные реакции возникли у < 1 % из 605 пациентов, получавших лечение препаратом JEMPERLI, или были зарегистрированы при применении других антител, блокирующих PD-1/PD-L1. Были зарегистрированы тяжелые и смертельные случаи некоторых из этих нежелательных реакций.

Со стороны нервной системы: менингит, энцефалит, миелит и демиелинизация, миастенический синдром / тяжелая миастения, синдром Гийена — Барре, парез нервов, аутоиммунная нейропатия.

Со стороны сердечно-сосудистой системы: миокардит, перикардит, васкулит.

Со стороны органа зрения: увеит, ирит, другие воспалительные токсические явления со стороны органа зрения. Некоторые случаи могут быть связаны с отслойкой сетчатки. Могут возникать нарушения зрения разной степени тяжести, включая слепоту. Если увеит возникает в сочетании с другими иммуноопосредованными нежелательными реакциями, следует рассмотреть возможность синдрома Фогта — Коянаги — Харада, поскольку для его лечения могут быть необходимы системные кортикостероиды для снижения риска стойкой потери зрения.

Со стороны желудочно-кишечного тракта: панкреатит, включая повышение уровней амилазы и липазы в сыворотке, гастрит, дуоденит.

Со стороны мышечной, скелетной и соединительной ткани: миозит/полимиозит, рабдомиолиз и связанные с ним последствия, включая почечную недостаточность, артрит, ревматическую полимиалгию.

Со стороны эндокринной системы: гипопаратиреоз.

Прочие (со стороны крови/иммунной системы): аутоиммунная гемолитическая анемия, апластическая анемия, гемофагоцитарный лимфогистиоцитоз, синдром системной воспалительной реакции, гистиоцитарный некротизирующий лимфаденит (лимфаденит Кикучи), саркоидоз, иммунная тромбоцитопения, отторжение трансплантата солидного органа, отторжение другого трансплантата (включая трансплантат роговицы).

5.2 Инфузионные реакции

При применении антител, блокирующих PD-1/PD-L1, были зарегистрированы тяжелые или угрожающие жизни инфузионные реакции. Тяжелые инфузионные реакции (3-й степени) возникли у 0,2 % (1/605) пациентов, получавших препарат JEMPERLI. У всех пациентов инфузионные реакции разрешились.

Необходимо вести мониторинг состояния пациентов для выявления признаков и симптомов инфузионных реакций. В зависимости от тяжести реакции может возникнуть необходимость приостановить введение препарата, замедлить скорость инфузии или окончательно прекратить применение препарата JEMPERLI [см. «Способ применения и дозы» (2.3)].

5.3 Осложнения аллогенной ТГСК

У пациентов, которым проводят аллогенную трансплантацию гемопоэтических стволовых клеток (ТГСК) до или после лечения антителом, блокирующим PD-1/PD-L1, могут возникнуть смертельные и другие серьезные осложнения. Осложнения, связанные с трансплантацией, включают сверхострую реакцию «трансплантат против хозяина» (РТПХ), острую РТПХ, хроническую РТПХ, веноокклюзионную болезнь печени после кондиционирования сниженной интенсивности и фебрильный синдром, требующий применения кортикостероидов (без выявленной инфекционной причины). Эти осложнения могут возникнуть, несмотря на интервенционную терапию между блокадой PD-1/PD-L1 и аллогенной ТГСК.

Следует внимательно наблюдать за пациентами для выявления осложнений, связанных с трансплантацией, и незамедлительно предпринимать соответствующие меры. Необходимо оценить соотношение пользы и рисков лечения антителом, блокирующим PD-1/PD-L1, до или после аллогенной ТГСК.

5.4 Эмбриофетальная токсичность

Учитывая механизм действия, препарат JEMPERLI может нанести вред плоду при применении у беременной женщины. Исследования на животных показали, что ингибирование пути передачи сигналов PD-1/PD-L1 повышает риск иммуноопосредованного отторжения развивающегося плода, что может привести к его гибели. Беременным женщинам следует сообщить о потенциальном риске для плода. Женщинам, способным к деторождению, следует рекомендовать использовать эффективные методы контрацепции во время лечения препаратом JEMPERLI и 4 месяца после применения последней дозы препарата [см. «Применение в особых популяциях» (8.1, 8.3)].

6 НЕЖЕЛАТЕЛЬНЫЕ РЕАКЦИИ

Следующие клинически значимые нежелательные реакции описаны в разных разделах инструкции по применению:

- тяжелые и смертельные иммуноопосредованные нежелательные реакции [см. «Предупреждения и меры предосторожности» (5.1)];
- инфузионные реакции [см. «Предупреждения и меры предосторожности» (5.2)].

6.1 Применение в клинических исследованиях

Условия проведения разных клинических исследований могут существенно отличаться, частоту нежелательных реакций, наблюдаемую в клинических исследованиях одного лекарственного средства, нельзя напрямую сравнивать с частотой нежелательных реакций в клинических исследованиях другого лекарственного средства. И эти показатели могут не соответствовать частоте, наблюдаемой на практике.

В популяции для оценки безопасности применения препарата JEMPERLI в комбинации с карбоплатином и паклитакселом, описанной в разделе «Предупреждения и меры предосторожности», оценивали 241 пациента с первичным распространенным или рецидивирующим РЭ, принимавших участие в рандомизированном двойном слепом исследовании с активным препаратом контроля RUBY.

Кроме того, объединенная популяция для оценки безопасности, описанная в разделе «Предупреждения и меры предосторожности», отражает применение препарата JEMPERLI в режиме монотерапии у 605 пациентов с распространенными или рецидивирующими солидными опухолями в нерандомизированном открытом многокогортном исследовании GARNET, в которое были включены 314 пациентов с РЭ и 291 пациент с другими солидными опухолями. Препарат JEMPERLI вводили внутривенно в дозах 500 мг каждые 3 недели в течение 4 циклов, а затем по 1000 мг каждые 6 недель до прогрессирования заболевания или неприемлемой токсичности. Из 605 пациентов 32 % получали лечение препаратом > 1 года, а 19 % — > 2 лет.

Первичный распространенный или рецидивирующий рак эндометрия: JEMPERLI в комбинации с карбоплатином и паклитакселом

Безопасность применения препарата JEMPERLI у пациентов с первичным распространенным или рецидивирующим РЭ оценивали в исследовании RUBY [см. «Клинические исследования» (14.1)]. Пациенты получали препарат JEMPERLI в дозе 500 мг (n = 241) или плацебо (n = 246) в комбинации с карбоплатином и паклитакселом каждые 3 недели в течение 6 циклов, а затем препарат JEMPERLI в дозе 1000 мг или плацебо каждые 6 недель до прогрессирования заболевания или неприемлемой токсичности. Из 241 пациента 38,6 % получали лечение препаратом > 1 года, а 24,1 % — более 2 лет.

Серьезные нежелательные реакции возникли у 39 % пациентов, получавших препарат JEMPERLI в комбинации с карбоплатином и паклитакселом; наиболее частыми серьезными нежелательными реакциями были сепсис, в том числе уросепсис (3,7 %), и тромбоэмболия легочной артерии (3,3 %). Смертельные нежелательные реакции возникли у 1,2 % пациентов, получавших препарат JEMPERLI, в том числе септический шок (0,8 %) и миелосупрессия (0,4 %).

У пациентов, получавших препарат JEMPERLI в комбинации с карбоплатином и паклитакселом, применение препарата JEMPERLI было окончательно прекращено из-за нежелательных реакций у 46 пациентов (19 %). Нежелательные реакции, приведшие к окончательному прекращению лечения у >2 пациентов, включали 3 случая (1,2 %) макуло-папулезной сыпи и по 2 случая (0,8 %) повышенного уровня аланинаминотрансферазы (АЛТ), повышенного уровня аспаргатаминотрансферазы (АСТ), диареи, панкреатита, усталости, пневмонита и артралгии.

Прерывание терапии из-за нежелательной реакции произошло у 37 % пациентов, получавших препарат JEMPERLI в комбинации с карбоплатином и паклитакселом. Нежелательные реакции, приведшие к прерыванию применения препарата у > 5 % пациентов, получавших препарат JEMPERLI в комбинации с карбоплатином и паклитакселом, включали анемию, тромбоцитопению и периферическую нейропатию.

Наиболее частые нежелательные реакции, включая отклонения от нормы показателей лабораторных исследований (частота $\geq 20\%$): пониженный уровень гемоглобина, повышенный уровень креатинина, периферическая нейропатия, пониженное количество лейкоцитов, усталость, тошнота, алоpecia, пониженное количество тромбоцитов, повышенный уровень глюкозы, пониженное количество лимфоцитов, пониженный уровень магния, пониженное количество нейтрофилов, повышенный уровень АСТ, артралгия, сыпь, запор, диарея, повышенный уровень АЛТ, пониженный уровень калия, пониженный уровень альбумина, пониженный уровень натрия, повышенный уровень щелочной фосфатазы, боль в животе, одышка, пониженный аппетит, повышенный уровень амилазы, пониженный уровень фосфатов, инфекция мочевыводящих путей и рвота.

В таблице 3 обобщены нежелательные реакции, возникшие у $> 20\%$ пациентов с первичным распространенным или рецидивирующим РЭ, получавших препарат JEMPERLI в комбинации с карбоплатином и паклитакселом в исследовании RUBY.

Таблица 3. Нежелательные реакции (частота $>20\%$) у пациентов с раком эндометрия, получавших препарат JEMPERLI с карбоплатином и паклитакселом в исследовании RUBY

Нежелательная реакция	JEMPERLI с карбоплатином и паклитакселом N = 241		Плацебо с карбоплатином и паклитакселом N = 246	
	Всех степеней %	3-й или 4-й степени %	Всех степеней %	3-й или 4-й степени %
Нарушения со стороны нервной системы Периферическая нейропатия ^a	64	4,1	61	2,0
Общие нарушения Усталость ^b	56	3,3	63	5
Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта				
Тошнота	54	2,9	46	1,6
Запор	35	0,4	36	0
Диарея	32	1,7	29	0,8
Боль в животе ^c	24	2,5	29	2
Рвота	20	1,7	20	1,6
Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей				
Алоpecia	54	0	50	1,2
Сыпь ^d	37	7	18	1,2
Нарушения со стороны мышечной, скелетной и соединительной ткани				
Артралгия	37	1,2	35	0,4
Нарушения со стороны дыхательной				

системы, органов грудной клетки и средостения				
Одышка ^с	23	1,7	26	0,8
Нарушения метаболизма и питания				
Пониженный аппетит	22	2,1	18	0,4
Инфекционные и паразитарные заболевания				
Инфекция мочевыводящих путей ^ф	21	3,3	18	1,6

Степени тяжести согласно Общим терминологическим критериям нежелательных явлений Национального института рака, версия 4.03.

^а Включает периферическую нейропатию и периферическую сенсорную нейропатию.

^б Включает усталость и астению.

^с Включает боль в животе, боль в верхней части живота, боль в нижней части живота, желудочно-кишечную боль, дискомфорт в животе, дискомфорт в эпигастрии и болезненные ощущения в животе.

^д Включает сыпь, макуло-папулезную сыпь, синдром ладонно-подошвенной эритродизестезии, пустулезную сыпь, шелушение кожи и вульвовагинальную сыпь.

^е Включает одышку и одышку при физической нагрузке.

^ф Включает инфекцию мочевыводящих путей, бактериальную инфекцию мочевыводящих путей, цистит и пиелонефрит.

Клинически значимые нежелательные реакции, возникшие у < 20 % пациентов с первичным распространенным или рецидивирующим РЭ, получавших препарат JEMPERLI в комбинации с карбоплатином и паклитакселом:

Эндокринные нарушения: гипотиреоз, гипертиреоз, тиреоидит, надпочечниковая недостаточность.

Нарушения со стороны органа зрения: кератит, увеит.

Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта: колит, панкреатит.

Нарушения метаболизма и питания: сахарный диабет 1-го типа.

Нарушения со стороны мышечной, скелетной и соединительной ткани: иммуноопосредованный артрит.

Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения: пневмонит.

Нарушения со стороны сердца: миокардит.

Нарушения со стороны нервной системы: энцефалопатия.

Нарушения со стороны сосудов: гипертензия, кровотечение.

В таблице 4 обобщены отклонения от нормы лабораторных показателей у пациентов с первичным распространенным или рецидивирующим РЭ, получавших препарат JEMPERLI в комбинации с карбоплатином и паклитакселом в исследовании RUBY.

Таблица 4. Отклонения от нормы отдельных лабораторных показателей, ухудшившихся по сравнению с исходным уровнем, наблюдавшиеся у > 20 % пациентов с раком эндометрия, получавших препарат JEMPERLI с карбоплатином и паклитакселом в исследовании RUBY

Лабораторный анализ	JEMPERLI с карбоплатином и паклитакселом N = 241		Плацебо с карбоплатином и паклитакселом N = 246	
	Всех степеней ^a %	3-й или 4-й степени ^a %	Всех степеней ^a %	3-й или 4-й степени ^a %
Общий анализ крови				
Пониженный уровень гемоглобина	79	14	83	16
Пониженное количество лейкоцитов	62	13	58	11
Пониженное количество тромбоцитов	48	4,1	48	7
Пониженное количество лимфоцитов	44	14	39	13
Пониженное количество нейтрофилов	42	14	52	18
Биохимический анализ крови				
Повышенный уровень креатинина	75	1,7	82	0,4
Повышенный уровень глюкозы	47	10	44	10
Повышенный уровень АСТ	38	3,3	23	1,6
Повышенный уровень АЛТ	30	2,5	19	0,8
Пониженный уровень альбумина	29	0,8	21	0
Повышенный уровень щелочной фосфатазы	28	1,7	22	0,4
Повышенный уровень амилазы	21	5	11	1,6
Электролиты				
Пониженный уровень магния	44	2,1	47	2
Пониженный уровень калия	30	6	29	4,1
Пониженный уровень натрия	29	6	22	3,7
Пониженный уровень фосфатов	21	1,2	18	3,7

АЛТ — аланинаминотрансфераза; АСТ — аспартатаминотрансфераза.

^a Учитываются впервые выявленные отклонения от нормы лабораторных показателей и ухудшение исходных отклонений от нормы лабораторных показателей.

Рецидивирующий или распространенный рак эндометрия с дефицитом репарации ошибочно спаренных оснований ДНК: монотерапия JEMPERLI

Безопасность препарата JEMPERLI была оценена в исследовании GARNET с участием 150 пациентов с распространенным или рецидивирующим РЭ с dMMR, получивших по крайней мере 1 дозу препарата JEMPERLI [см. «Клинические исследования» (14.1)]. Пациенты получали препарат JEMPERLI в дозе 500 мг каждые 3 недели в течение 4 циклов, а затем в дозе 1000 мг каждые 6 недель в виде внутривенных инфузий до прогрессирования заболевания или неприемлемой токсичности. Пациенты с аутоиммунным заболеванием, для лечения которого требовалась системная терапия не позднее чем за 2 года до исследуемого

лечения, или с медицинским состоянием, требующим иммуносупрессии, не могли участвовать в исследовании. Из пациентов, получавших препарат JEMPERLI, 41 % получали лечение препаратом > 1 года, а 23 % — > 2 лет.

У одного пациента (0,7 %), получавшего препарат JEMPERLI, возникла смертельная нежелательная реакция вследствие сопутствующего иммуноопосредованного энцефалита и инфекции мочевыводящих путей.

Серьезные нежелательные реакции возникли у 38 % пациентов, получавших препарат JEMPERLI. Серьезные нежелательные реакции, возникшие у > 2 % пациентов: инфекция мочевыводящих путей (4 %), сепсис (3,3 %), острое повреждение почек (2,7 %) и боль в животе (2,7 %).

Применение препарата JEMPERLI было окончательно прекращено из-за нежелательных реакций у 15 (10 %) пациентов, в частности из-за повышенного уровня трансаминаз, сепсиса, бронхита, пневмонита, сыпи, зуда, панкреатита, энцефалита и нефрита. Прерывание терапии из-за нежелательной реакции произошло у 28 % пациентов, получавших препарат JEMPERLI. Нежелательные реакции, потребовавшие прерывания терапии у > 1 % пациентов, получавших препарат JEMPERLI: анемия, диарея, астения, колит, сепсис и пневмонит.

Наиболее частые нежелательные реакции (частота ≥ 20 %): усталость/астения, анемия, тошнота, диарея, запор, рвота и сыпь.

В таблице 5 обобщены нежелательные реакции, возникшие у ≥ 10 % пациентов с РЭ с dMMR при применении препарата JEMPERLI в исследовании GARNET.

Таблица 5. Нежелательные реакции (частота ≥ 10 %) у пациентов с раком эндометрия с dMMR, получавших препарат JEMPERLI в исследовании GARNET

Нежелательная реакция	JEMPERLI N = 150	
	Всех степеней %	3-й или 4-й степени %
Общие нарушения и реакции в месте введения		
Усталость ^a	49	3,3
Пирексия	13	0
Нарушения со стороны крови и лимфатической системы		
Анемия ^b	35	18
Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта		
Тошнота	32	0,7
Диарея	29	2,7
Запор	23	0,7
Рвота	23	0,7
Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей		
Сыпь ^c	21	0
Зуд	19	1,3

Инфекции		
Инфекция мочевыводящих путей	19	4
Нарушения метаболизма и питания		
Пониженный аппетит	15	0
Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения		
Кашель	15	0
Нарушения со стороны мышечной, скелетной и соединительной ткани		
Миалгия	10	0
Лабораторные и инструментальные данные		
Повышенный уровень трансаминаз ^d	13	4
Эндокринные нарушения		
Гипотиреоз	11	0

dMMR — дефицит репарации ошибочно спаренных оснований ДНК.

Степени тяжести токсичности представлены согласно Общим терминологическим критериям нежелательных явлений Национального института рака, версия 4.03.

^a Включает усталость и астению.

^b Включает анемию, пониженный уровень гемоглобина, дефицит железа и железодефицитную анемию.

^c Включает сыпь, сыпь макулопапулезную, сыпь зудящую, эритему и пемфигоид.

^d Включает повышенный уровень аланинаминотрансферазы, повышенный уровень аспартатаминотрансферазы, повышенный уровень трансаминаз и гипертрансаминаземию.

Клинически значимые нежелательные реакции, возникшие у < 10 % пациентов, получавших препарат JEMPERLI:

Эндокринные нарушения: гипертиреоз, надпочечниковая недостаточность, гипопаратиреоз.

Нарушения со стороны органа зрения: иридоциклит, увеит.

Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта: колит, панкреатит, энтероколит, гастрит.

Общие нарушения и реакции в месте введения: озноб.

Нарушения со стороны мышечной, скелетной и соединительной ткани: иммуноопосредованный миозит, иммуноопосредованный артрит.

Нарушения со стороны нервной системы: энцефалит.

Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей: нефрит.

Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения: пневмонит, интерстициальное заболевание легких.

В таблице 6 обобщены отклонения от нормы лабораторных показателей, ухудшившиеся от исходного уровня до 3-й или 4-й степени у ≥ 1 % пациентов с РЭ с dMMR при применении препарата JEMPERLI в исследовании GARNET.

Таблица 6. Отклонения от нормы лабораторных показателей, ухудшившиеся от исходного уровня до 3-й или 4-й степени, возникшие у ≥ 1 % пациентов с раком эндометрия с dMMR, получавших препарат JEMPERLI в исследовании GARNET

Лабораторный анализ	JEMPERLI N = 150	
	Всех степеней ^a %	3-й или 4-й степени ^a %
Общий анализ крови		
Пониженное количество лимфоцитов	46	15
Пониженное количество лейкоцитов	21	2
Пониженное количество нейтрофилов	17	2,7
Биохимический анализ крови		
Пониженный уровень альбумина	36	2,7
Повышенный уровень креатинина	33	3,4
Повышенный уровень щелочной фосфатазы	31	2,7
Повышенный уровень аспаратаминотрансферазы	31	2
Повышенный уровень аланинаминотрансферазы	25	4,7
Электролиты		
Пониженный уровень натрия	29	5
Пониженный уровень магния	28	2
Пониженный уровень калия	22	2
Повышенный уровень кальция	8	2

dMMR — дефицит репарации ошибочно спаренных оснований ДНК.

^a Учитываются впервые выявленные отклонения от нормы лабораторных показателей и ухудшение исходных отклонений от нормы лабораторных показателей.

Рецидивирующие или распространенные солидные опухоли с дефицитом репарации ошибочно спаренных оснований ДНК

Безопасность препарата JEMPERLI была оценена у 267 пациентов с рецидивирующими или распространенными солидными опухолями с dMMR, включенных в исследование GARNET [см. «Клинические исследования» (14.2)]. Пациенты получали препарат JEMPERLI в дозе 500 мг каждые 3 недели в течение 4 циклов, а затем в дозе 1000 мг каждые 6 недель в виде внутривенных инфузий до прогрессирования заболевания или неприемлемой токсичности. Пациенты с аутоиммунным заболеванием, для лечения которого требовалась системная терапия не позднее чем за 2 года до исследуемого лечения, или с медицинским состоянием, требующим иммуносупрессии, не могли участвовать в исследовании. Медиана длительности применения препарата JEMPERLI составила 25 недель (диапазон: 1–139 недель).

Серьезные нежелательные реакции возникли у 34 % пациентов, получавших препарат JEMPERLI. Серьезные нежелательные реакции, возникшие у > 2 % пациентов: боль в животе (3,7 %), сепсис (2,6 %) и острое повреждение почек (2,2 %). У 1 пациента, получавшего препарат JEMPERLI, возникла смертельная нежелательная реакция вследствие дыхательной недостаточности.

Применение препарата JEMPERLI было окончательно прекращено из-за нежелательных реакций у 9 % пациентов; наиболее частой нежелательной реакцией (частота ≥ 1 %), приведшей к прекращению применения препарата, был повышенный уровень аланинаминотрансферазы (1,1 %).

Прерывание терапии из-за нежелательной реакции произошло у 23 % пациентов, получавших препарат JEMPERLI. Нежелательные реакции, из-за которых пришлось прервать терапию у ≥ 1 % пациентов, получавших препарат JEMPERLI: анемия, пневмонит, диарея, надпочечниковая недостаточность, повышенный уровень аланинаминотрансферазы и повышенный уровень аспартатаминотрансферазы.

Наиболее частые нежелательные реакции (частота ≥ 20 %): усталость/астения, анемия, диарея и тошнота.

В таблице 7 обобщены нежелательные реакции, возникшие у ≥ 10 % пациентов с рецидивирующими или распространенными солидными опухолями с dMMR в исследовании GARNET.

Таблица 7. Нежелательные реакции (частота ≥ 10 %) у пациентов с рецидивирующими или распространенными солидными опухолями с dMMR в исследовании GARNET

Нежелательная реакция	JEMPERLI N = 267	
	Всех степеней %	3-й или 4-й степени %
Общие нарушения и реакции в месте введения		
Усталость ^a	42	3,4
Пирексия	12	0
Нарушения со стороны крови и лимфатической системы		
Анемия ^b	30	11
Со стороны желудочно-кишечного тракта		
Диарея	25	1,5
Тошнота	22	0,4
Рвота	17	1,5
Запор	16	0,4
Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей		
Зуд	15	0,4
Сыпь ^c	14	0,4
Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения		
Кашель	13	0
Нарушения метаболизма и питания		
Пониженный аппетит	12	0,4
Лабораторные и инструментальные данные		
Повышенный уровень трансаминаз ^d	12	3

dMMR — дефицит репарации ошибочно спаренных оснований ДНК.

Степени тяжести токсичности представлены согласно Общим терминологическим критериям нежелательных явлений Национального института рака, версия 4.03.

^a Включает усталость и астению.

^b Включает анемию, пониженный уровень гемоглобина, дефицит железа и железодефицитную анемию.

^c Включает сыпь, сыпь макулопапулезную, сыпь макулезную, сыпь эритематозную, сыпь папулезную, эритему, токсическое кожное высыпание и пемфигоид.

^d Включает повышенный уровень аланинаминотрансферазы, повышенный уровень аспаратаминотрансферазы, повышенный уровень трансаминаз и гипертрансаминаземию.

Клинически значимые нежелательные реакции, возникшие у < 10 % пациентов, получавших препарат JEMPERLI:

Эндокринные нарушения: гипотиреоз, гипертиреоз, надпочечниковая недостаточность, гипопаратиреоз, аутоиммунный тиреоидит.

Нарушения со стороны органа зрения: увеит.

Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта: колит, энтероколит, энтероколит с кровотечением, панкреатит, острый панкреатит.

Общие нарушения и реакции в месте введения: озноб.

Травмы, интоксикации и осложнения процедур: инфузионная реакция.

Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей: гепатоцеллюлярное поражение.

Нарушения со стороны мышечной, скелетной и соединительной ткани: миалгия.

Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей: нефрит, тубулоинтерстициальный нефрит.

Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения: пневмонит, интерстициальное заболевание легких.

В таблице 8 обобщены отклонения от нормы лабораторных показателей, ухудшившиеся от исходного уровня до 3-й или 4-й степени у ≥ 1 % пациентов с рецидивирующими или распространенными солидными опухолями с dMMR в исследовании GARNET.

Таблица 8. Отклонения от нормы лабораторных показателей, ухудшившиеся от исходного уровня до 3-й или 4-й степени у ≥ 1 % пациентов с рецидивирующими или распространенными солидными опухолями с dMMR в исследовании GARNET

Лабораторный анализ	JEMPERLI N = 267	
	Всех степеней ^a %	3-й или 4-й степени ^a %
Общий анализ крови		
Пониженное количество лимфоцитов	33	7
Пониженное количество лейкоцитов	18	1,1
Пониженное количество нейтрофилов	12	1,5
Биохимический анализ крови		
Пониженный уровень альбумина	26	2,2
Повышенный уровень щелочной фосфатазы	26	3,4
Повышенный уровень аспаратаминотрансферазы	26	1,5
Повышенный уровень аланинаминотрансферазы	22	1,9
Повышенный уровень креатинина	21	1,1
Повышенный уровень общего билирубина	7	1,5
Электролиты		
Пониженный уровень натрия	21	4,9
Пониженный уровень магния	16	1,1
Пониженный уровень калия	14	1,1
Повышенный уровень калия	14	1,1
Повышенный уровень кальция	6	1,1
Повышенный уровень магния	4,1	1,5
Пониженный уровень кальция	2,6	1,5

dMMR — дефицит репарации ошибочно спаренных оснований ДНК.

^a Учитываются впервые выявленные отклонения от нормы лабораторных показателей и ухудшение исходных отклонений от нормы лабораторных показателей.

8 ПРИМЕНЕНИЕ В ОСОБЫХ ПОПУЛЯЦИЯХ

8.1 Беременность

Краткий обзор риска

Учитывая механизм действия, препарат JEMPERLI может нанести вред плоду при применении у беременной женщины [см. «Клиническая фармакология» (12.1)]. Данные о применении препарата JEMPERLI у беременных женщин отсутствуют. Исследования на животных показали, что ингибирование пути передачи сигналов PD-1/PD-L1 повышает риск иммуноопосредованного отторжения развивающегося плода, что может привести к его гибели (см. «Данные»). Известно, что человеческие иммуноглобулины IgG4 (IgG4) проникают через плацентарный барьер. Поэтому достарлимаб-gxly может передаваться от матери к развивающемуся плоду. Женщинам следует сообщить о потенциальном риске для плода.

В общей популяции США расчетный фоновый риск серьезных врожденных пороков развития и выкидыша при клинически подтвержденной беременности составляет 2–4 % и 15–20 % соответственно.

Данные

Данные исследований на животных. Исследования репродуктивной функции животных при применении препарата JEMPERLI для оценки его влияния на репродуктивную функцию и развитие плода не проводились. Основная функция пути PD-1/PD-L1 заключается в сохранении беременности путем поддержания толерантности материнской иммунной системы к плоду. В мышинных моделях беременности было показано, что блокада пути передачи сигналов PD-L1 нарушает толерантность к плоду и приводит к увеличению частоты потерь плода. Поэтому к потенциальным рискам применения JEMPERLI во время беременности относится повышенная частота аборт или мертворождений. Как сообщалось в литературе, у потомства этих животных не было выявлено никаких пороков развития, связанных с блокадой пути передачи сигналов PD-1/PD-L1. Однако у мышей с нокаутом генов, кодирующих PD-1 и PD-L1, наблюдались иммуноопосредованные нарушения. Исходя из механизма действия, воздействие достарлимаба-gxly на плод может повысить риск развития иммуноопосредованных нарушений или изменить нормальную иммунную реакцию.

8.2 Лактация

Краткий обзор риска

Информация о попадании достарлимаба-gxly в женское молоко или его влиянии на ребенка, которого кормят грудью, либо на выработку молока отсутствует. Известно, что материнский IgG присутствует в женском молоке. Эффекты местного воздействия на желудочно-кишечный тракт и ограниченного системного воздействия препарата JEMPERLI на ребенка, которого кормят грудью, неизвестны. Из-за возможного возникновения серьезных нежелательных реакций у ребенка, которого кормят грудью, женщинам следует воздержаться от кормления грудью во время лечения и в течение 4 месяцев после применения последней дозы препарата JEMPERLI.

8.3 Женщины и мужчины, способные к деторождению

Препарат JEMPERLI может нанести вред плоду при введении беременной женщине [см. «Применение в особых популяциях» (8.1)].

Анализ на беременность

Перед началом применения препарата JEMPERLI необходимо проверить, не беременна ли женщина, способная к деторождению [см. «Применение в особых популяциях» (8.1)].

Контрацепция

Женщины. Женщинам, способным к деторождению, следует рекомендовать использовать эффективные методы контрацепции во время лечения препаратом JEMPERLI и 4 месяца после применения последней дозы препарата.

8.4 Применение у детей

Безопасность и эффективность применения препарата JEMPERLI у детей не установлены.

8.5 Применение у лиц пожилого возраста

В комбинации с карбоплатином и паклитакселом

Из 241 пациента, получавшего лечение препаратом JEMPERLI в исследовании RUBY, 52,3 % были моложе 65 лет, 36,5 % — в возрасте от 65 до 74 лет и 11,2 % — в возрасте 75 лет и старше. Никаких общих различий в безопасности или эффективности между этими пациентами и более молодыми пациентами не наблюдалось.

Монотерапия

Из 605 пациентов, получавших лечение препаратом JEMPERLI в исследовании GARNET, 51,6 % были моложе 65 лет, 36,9 % — в возрасте от 65 до 74 лет и 11,5 % — в возрасте 75 лет и старше. Никаких общих различий в безопасности или эффективности между этими пациентами и более молодыми пациентами не наблюдалось.

11 ОПИСАНИЕ

Достарлимаб-gxly — это гуманизированное моноклональное антитело, IgG₄, блокирующее рецептор запрограммированной гибели клеток-1 (PD-1). Достарлимаб-gxly производится в клетках яичников китайского хомячка и имеет расчетную молекулярную массу около 144 кДа.

Препарат JEMPERLI (достарлимаб-gxly) для инъекций представляет собой стерильный, прозрачный или слегка опалесцирующий, от бесцветного до желтого цвета раствор, практически не содержащий видимых частиц. Он выпускается во флаконах, содержащих одну дозу.

Каждый флакон содержит 500 мг препарата JEMPERLI в 10 мл раствора с pH 6. Каждый миллилитр раствора содержит 50 мг достарлимаба-gxly, лимонной кислоты моногидрат (0,48 мг), L-аргинина гидрохлорид (21,07 мг), полисорбат 80 (0,2 мг), натрия хлорид (1,81 мг), тринатрий цитрат дигидрат (6,68 мг) и воду для инъекций, Фарм. США.

12 КЛИНИЧЕСКАЯ ФАРМАКОЛОГИЯ

12.1 Механизм действия

Связывание лигандов PD-1, PD-L1 и PD-L2, с рецептором PD-1, встречающимся на Т-клетках, ингибирует пролиферацию Т-клеток и выработку цитокинов. В некоторых опухолях происходит повышение уровня лигандов PD-1, и передача сигналов по этому пути может способствовать ингибированию активного иммунного надзора Т-клеток за опухолями. Достарлимаб-gxly — гуманизированное моноклональное антитело изотипа IgG₄, которое связывается с рецептором PD-1 и блокирует его взаимодействие с PD-L1 и PD-L2, вызывающее ингибирование иммунного ответа, опосредованное путем PD-1, в том числе противоопухолевого иммунного ответа. В сингенных моделях опухолей у мышей блокирование активности PD-1 приводило к уменьшению роста опухоли.

12.2 Фармакодинамика

Зависимость «экспозиция — ответ» и влияние фармакодинамического ответа на безопасность и эффективность достарлимаба-gxly с течением времени изучены не полностью.

Достарлимаб-gxly обеспечивает устойчивое взаимодействие с мишенью, измеряемое путем прямого связывания PD-1 и стимуляции выработки IL-2 на протяжении всего интервала между введениями препарата в рекомендуемой дозе.

12.3 Фармакокинетика

Фармакокинетика достарлимаба-gxly при применении в режиме монотерапии и в комбинации с карбоплатином и паклитакселом была оценена у пациентов с различными солидными опухолями, в том числе у пациентов с РЭ. Средние значения C_{max} , AUC_{0-inf} и AUC_{0-tau} увеличивались пропорционально дозе в диапазоне доз от 1 до 10 мг/кг. В цикле 1 средние значения (коэффициент вариации [%КВ]) C_{max} и AUC_{0-tau} достарлимаба-gxly при применении в режиме монотерапии составили 171 мкг/мл (20 %) и 35 730 мкг·ч/мл (20 %) соответственно при применении дозы 500 мг один раз в 3 недели и 309 мкг/мл (31 %) и 95 820 мкг·ч/мл (29 %) соответственно при применении дозы 1000 мг каждые 6 недель.

Распределение

Средний (%КВ) объем распределения достарлимаба-gxly в равновесном состоянии составляет приблизительно 5,8 л (15 %).

Выведение

Средний период полувыведения достарлимаба-gxly в конечной фазе в равновесном состоянии составляет 23,5 суток, а его средний (%КВ) клиренс в равновесном состоянии составляет 0,007 л/ч (30 %).

Метаболизм. Ожидается, что достарлимаб-gxly будет метаболизироваться до небольших пептидов и аминокислот посредством катаболических путей.

Особые популяции

Не наблюдалось клинически значимых различий в фармакокинетике достарлимаба-gxly в зависимости от возраста (от 24 до 86 лет), пола, расы/этнической принадлежности (75 % представителей европеоидной расы, 2 % азиатской расы и 5 % афроамериканцев), типа опухоли и наличия почечной недостаточности на основе расчетного клиренса креатинина ($СКФ \geq 15$ мл/мин/1,73 м²), а также нарушения функции печени легкой или средней степени [общий билирубин (ОБ) > ВГН до 3 ВГН или АСТ > ВГН до любого уровня АСТ].

Исследования лекарственного взаимодействия

Экспозиция достарлимаба при применении в комбинации с карбоплатином и паклитакселом была сравнима с экспозицией при его применении в режиме монотерапии, и не было данных, которые свидетельствовали бы о клинически значимом изменении клиренса достарлимаба-gxly с течением времени у пациентов с рецидивирующим или распространенным РЭ.

12.6 Иммуногенность

Наблюдаемая частота выявления антител к лекарственному препарату во многом зависит от чувствительности и специфичности метода анализа. Различия в методах анализа не позволяют провести значимые сравнения частоты возникновения антител к лекарственному препарату в исследованиях, описанных ниже, с частотой возникновения антител к препаратам в других исследованиях, включая исследования препарата JEMPERLI или других препаратов достарлимаба-gxly.

Иммуногенность достарлимаба-gxly оценивали в исследовании RUBY при применении в дозе 500 мг каждые 3 недели в течение 6 циклов, а затем в дозе 1000 мг каждые 6 недель. У 225 пациентов, получавших препарат JEMPERLI в рекомендуемой дозе, не было выявлено образования антител к лекарственному препарату и нейтрализующих антител.

Иммуногенность достарлимаба-gxly оценивали в исследовании GARNET при применении в дозе 500 мг каждые 3 недели в течение 4 циклов, а затем в дозе 1000 мг каждые 6 недель. Антитела к достарлимабу-gxly были обнаружены у 2,1 % (8/384) пациентов, получавших препарат JEMPERLI в рекомендуемой дозе. Нейтрализующие антитела были обнаружены у 1 % (4/384) пациентов.

Поскольку антитела к лекарственному препарату выработались у небольшого числа пациентов, сделать значимые выводы о влиянии иммуногенности на фармакокинетику, эффективность и безопасность достарлимаба-gxly не представляется возможным.

13 ДОКЛИНИЧЕСКИЕ ТОКСИКОЛОГИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

13.1 Канцерогенность, мутагенность, нарушение фертильности

Не проводилось исследований для изучения потенциальной канцерогенности или генотоксичности достарлимаба-gxly.

Исследования фертильности при применении достарлимаба-gxly не проводились.

В токсикологических исследованиях на обезьянах с многократным введением препарата в течение 1 и 3 месяцев не было выявлено заметного влияния на репродуктивные органы самцов и самок. Однако в этих исследованиях многие животные не достигли половой зрелости.

13.2 Токсикологические и/или фармакологические исследования на животных

В моделях на животных ингибирование передачи сигналов по пути PD-L1/PD-1 увеличивало тяжесть некоторых инфекций и усиливало воспалительные реакции. У инфицированных *Mycobacterium tuberculosis* мышей с нокаутом гена, кодирующего PD-1, выживаемость была существенно ниже, чем у контрольных животных без мутации, что коррелировало с повышенной пролиферацией бактерий и усиленной воспалительной реакцией у этих животных. Также было показано, что блокада PD-1 с применением антитела приматов к PD-1 ухудшает течение инфекции, вызванной *M. tuberculosis*, у макак-резус. У мышей с нокаутными генами, кодирующими PD-L1 и PD-1, а также у мышей, получавших антитела, блокирующие PD-L1, также отмечено снижение выживаемости после инфицирования вирусом лимфоцитарного хориоменингита.

14 КЛИНИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

14.1 Рак эндометрия

В комбинации с карбоплатином и паклитакселом для лечения первичного распространенного или рецидивирующего рака эндометрия

Эффективность применения препарата JEMPERLI в комбинации с карбоплатином и паклитакселом с последующей монотерапией препаратом JEMPERLI оценивали в исследовании RUBY (NCT03981796), рандомизированном многоцентровом двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании, проведенном с участием 494 пациентов с первичным распространенным или рецидивирующим РЭ.

В исследование включали пациентов с первичным заболеванием III или IV стадии (по классификации стадий FIGO), включая пациентов со стадией IIIA–IIIС1 с поддающимися оценке или измерению проявлениями заболевания, пациентов со стадией IIIС1 с карциносаркомой, светлоклеточным, серозным или смешанным гистологическим типом заболевания независимо от наличия поддающихся оценке или измерению проявлений заболевания, пациентов со стадией IIIС2 или IV независимо от наличия поддающихся оценке или измерению проявлений заболевания. В исследование также были включены пациенты с первым рецидивом заболевания с низким потенциалом излечения при проведении лучевой терапии или хирургического вмешательства по отдельности или в комбинации, в том числе пациенты, которые ранее не проходили системную противоопухолевую терапию или которые ранее получали неоадьювантную/адьювантную системную противоопухолевую терапию и у которых произошел рецидив или прогрессирование заболевания через ≥ 6 месяцев после завершения лечения.

Пациенты были рандомизированы (1 : 1) в одну из следующих групп лечения:

- JEMPERLI 500 мг, карбоплатин AUC 5 мг/мл/мин, паклитаксел 175 мг/м² внутривенно в день 1 каждого 21-дневного цикла в течение 6 циклов, затем JEMPERLI 1000 мг внутривенно каждые 6 недель. Препарат JEMPERLI вводили перед химиотерапией в день 1.
- Плацебо, карбоплатин AUC 5 мг/мл/мин, паклитаксел 175 мг/м² внутривенно в день 1 каждого 21-дневного цикла в течение 6 циклов, затем плацебо внутривенно каждые 6 недель.

Рандомизация была стратифицирована по статусу репарации ошибочно спаренных оснований ДНК (MMR) / микросателлитной нестабильности (MSI), предшествующей внешней лучевой терапии на область таза и статусу заболевания (рецидивирующее, первичное III стадии или первичное IV стадии). Лечение препаратом JEMPERLI продолжалось до прогрессирования заболевания, неприемлемой токсичности или максимум в течение 3 лет. Разрешалось применение препарата JEMPERLI после прогрессирования заболевания (определявшегося по Критериям оценки ответа при солидных опухолях [RECIST] версии 1.1), если состояние пациента было клинически стабильным и исследователь считал, что пациент получает клиническую пользу от лечения.

Оценку статуса опухоли проводили каждые 6 недель до недели 25, каждые 9 недель до недели 52, после этого каждые 12 недель. Основными результатами оценки эффективности были выживаемость без прогрессирования заболевания (ВБП) по критериям RECIST версии 1.1, оцененная исследователем в популяции пациентов с dMMR/MSI-H и общей популяции, а также общая выживаемость (ОВ) в общей популяции. Дополнительными показателями эффективности были частота объективного ответа (ЧОО) по критериям RECIST версии 1.1 по оценке исследователя и длительность ответа (ДО).

Исходные характеристики 494 оцененных пациентов: медиана возраста 65 лет (51 % в возрасте 65 лет и старше); 77 % представителей европеоидной расы, 12 % — негроидной расы, 3 % — монголоидной расы, 3 % — испанского или латиноамериканского происхождения; функциональный статус по шкале Восточной объединенной группы онкологов (ECOG) 0 (63 %) или 1 (37 %); первичное заболевание III стадии (18 %); первичное заболевание IV стадии (34 %) и рецидивирующий РЭ (48 %). В целом в 24 % случаев опухоли были с dMMR/MSI-H, а 76 % — с сохранной репарацией ошибочно спаренных оснований ДНК (MMRp) / микросателлитной стабильностью (MSS).

Результаты оценки эффективности представлены в таблице 9 и на рисунках 1, 2 и 3. При лечении препаратом JEMPERLI в комбинации с карбоплатином и паклитакселом отмечено статистически значимое улучшение ОБ в общей популяции и ВБП как в популяции dMMR/MSI-H, так и в общей популяции по сравнению с применением плацебо в комбинации с карбоплатином и паклитакселом. У пациентов с РЭ с MMRp/MSS были проведены заранее определенные поисковые анализы ВБП и ОБ.

Таблица 9. Результаты оценки эффективности в популяции пациентов с раком эндометрия в исследовании RUBY

Конечная точка	Общая популяция		Популяция с dMMR/MSI-H	
	ЖЕМПЕРЛИ с карбоплатином и паклитакселом N = 245	Плацебо с карбоплатином и паклитакселом N = 249	ЖЕМПЕРЛИ с карбоплатином и паклитакселом N = 60	Плацебо с карбоплатином и паклитакселом N = 62
Общая выживаемость (ОБ)				
Количество (%) пациентов с событием	109 (44)	144 (58)	15 (25)	35 (56)
Медиана в месяцах (95 % ДИ)	44,6 (32,6, НД)	28,2 (22,1, 35,6)	НД (НД, НД)	30,8 (18,7, НД)
Отношение рисков (95 % ДИ) ^a	0,69 (0,54, 0,89)		0,34 (0,18, 0,62)	
Значение p^b	0,002		Не проверяли	
Выживаемость без прогрессирования (ВБП)				
Количество (%) пациентов с событием	135 (55)	177 (71)	23 (38)	47 (76)
Медиана в месяцах (95 % ДИ)	11,8 (9,6, 17,1)	7,9 (7,6, 9,5)	30,3 (11,8, НД)	7,7 (5,6, 9,7)
Отношение рисков (95 % ДИ) ^a	0,64 (0,51, 0,80)		0,29 (0,17, 0,50)	
Значение p^b	< 0,0001		< 0,0001	
Частота объективного ответа (ЧОО)^c				
Количество участников с измеряемыми проявлениями заболевания при оценке исходного состояния (n)	172	185	42	45
ЧОО (95 % ДИ)	68 % (60, 75)	57 % (50, 65)	74 % (58, 86)	62 % (47, 76)

Частота полного ответа	20 %	12 %	26 %	11 %
Частота частичного ответа	48 %	45 %	48 %	51 %
Длительность ответа (ДО)^c				
Медиана в месяцах (диапазон)	10,8 (1,3+, 28,9+)	6,4 (1,4+, 27,2+)	НД (3,4, 28,3+)	5,4 (2,7, 27,2+)

dMMR — дефицит репарации ошибочно спаренных оснований ДНК; MSI-H — высокая микросателлитная нестабильность; НД — не достигнуто; + — продолжается на момент последней оценки.

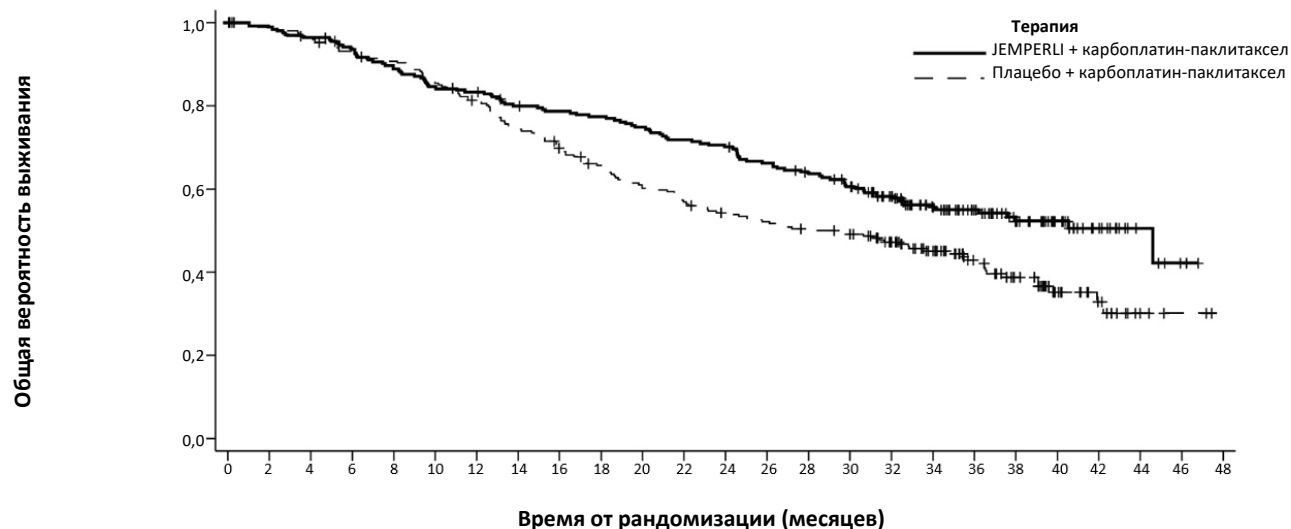
^a На основании стратифицированной регрессионной модели Кокса.

^b Одностороннее значение *P* на основании стратифицированного логрангового критерия.

^c Подтвержденные ответы.

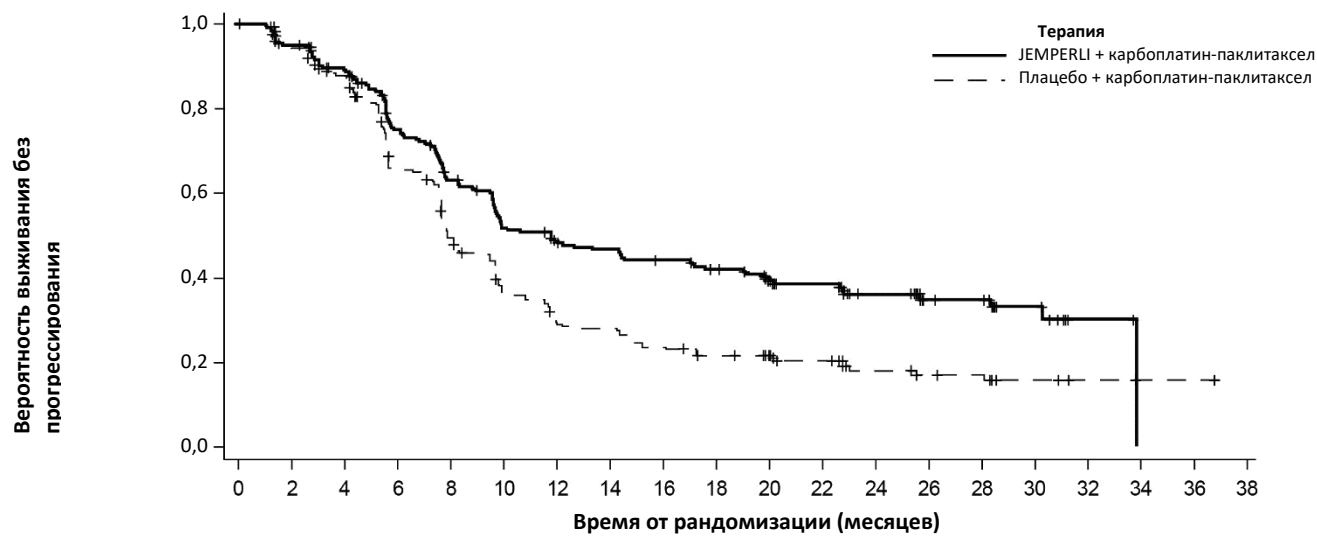
У пациентов с РЭ с MMRp/MSS (*n* = 372) отношение рисков (ОР) ОВ составило 0,82 (95 % ДИ: 0,62, 1,08) при медиане ОВ 32,5 (95 % ДИ: 28,6, НД) месяца при применении препарата JEMPERLI в комбинации с карбоплатином и паклитакселом по сравнению с 28,2 (95 % ДИ: 21,9, 36,1) месяца при применении плацебо в комбинации с карбоплатином и паклитакселом. ОР ВВП составило 0,78 (95 % ДИ: 0,60, 1,00) при медиане ВВП 9,8 (95 % ДИ: 9,0, 12,6) месяца при применении препарата JEMPERLI в комбинации с карбоплатином и паклитакселом (*n* = 185) по сравнению с 7,9 (95 % ДИ: 7,6, 9,8) месяца при применении плацебо в комбинации с карбоплатином и паклитакселом (*n* = 187).

Рисунок 1. Кривая Каплана — Мейера для общей выживаемости пациентов (общая популяция) с раком эндометрия в исследовании RUBY



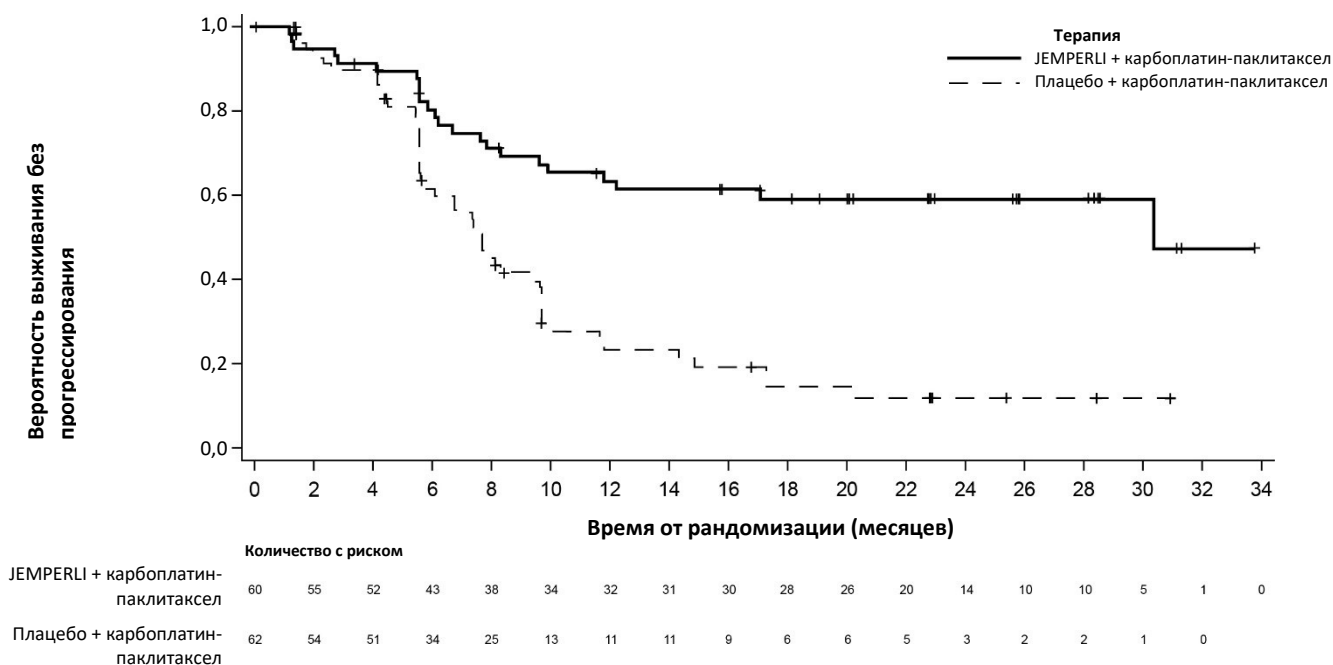
	Количество с риском																								
JEMPERLI + карбоплатин-паклитаксел	245	239	232	223	211	201	198	188	184	181	175	168	164	154	146	137	118	95	70	52	37	17	6	2	0
Плацебо + карбоплатин-паклитаксел	249	244	239	228	223	210	197	181	168	156	143	135	127	122	117	112	96	78	53	39	22	13	4	2	0

Рисунок 2. Кривая Каплана — Мейера для выживаемости без прогрессирования заболевания у пациентов (общая популяция) с раком эндометрия в исследовании RUBY



	Количество с риском																									
JEMPERLI + карбоплатин-паклитаксел	245	220	197	157	130	105	94	90	84	78	66	52	34	23	22	12	2	0								
Плацебо + карбоплатин-паклитаксел	249	219	200	144	103	74	59	57	48	42	39	32	20	14	13	5	2	1	1	1	0					

Рисунок 3. Кривая Каплана — Мейера для выживаемости без прогрессирования заболевания у пациентов с раком эндометрия с dMMR/MSI-H в исследовании RUBY



dMMR — дефицит репарации ошибочно спаренных оснований ДНК; MSI-H — высокая микросателлитная нестабильность.

В режиме монотерапии для лечения рецидивирующего или распространенного рака эндометрия с dMMR

Эффективность применения препарата JEMPERLI в режиме монотерапии оценивали в исследовании GARNET (NCT02715284), многоцентровом многокогортном открытом исследовании, проведенном с участием пациентов с распространенными солидными опухолями. Популяция для оценки эффективности состояла из когорты из 141 пациента с рецидивирующим или распространенным РЭ с dMMR, у которых заболевание прогрессировало во время или после режима лечения, содержащего препарат платины. Пациентов, ранее проходивших лечение антителами, блокирующими PD-1/PD-L1, или другими ингибиторами иммунных контрольных точек, а также пациентов с аутоиммунными заболеваниями, которым требовалась системная терапия иммунодепрессантами в течение 2 лет, не включали в исследование.

Пациенты получали препарат JEMPERLI в дозе 500 мг внутривенно каждые 3 недели в течение 4 циклов, а затем в дозе 1000 мг внутривенно каждые 6 недель. Лечение продолжалось до прогрессирования заболевания или неприемлемой токсичности. Основными критериями эффективности были ЧОО и ДО, оцененные с помощью независимой централизованной экспертной оценки в слепом режиме (BICR) в соответствии с RECIST версии 1.1.

Исходные характеристики были следующими: медиана возраста 65 лет (53 % в возрасте 65 лет и старше); 77 % представители европеоидной расы, 4 % — монголоидной расы, 3 % — негроидной расы, 4 % — испанского или латиноамериканского происхождения; функциональный статус по шкале Восточной объединенной группы онкологов (ECOG) — 0 (38 %) или 1 (62 %).

Наиболее частыми гистологическими типами опухоли были эндометриоидная карцинома 1-го типа (65 %), эндометриоидная карцинома 3-й степени (15 %), реже встречались серозная (5 %), смешанная (5 %) и недифференцированная карцинома (2,8 %).

Все пациенты с РЭ с dMMR ранее проходили противоопухолевое лечение, при этом 89 % пациентов ранее перенесли противоопухолевое хирургическое вмешательство, а 71 % ранее прошли противоопухолевую лучевую терапию. Шестьдесят три процента пациентов ранее прошли одну линию противораковой терапии, а 37 % — две или более линий. 48 пациентов (34 %) до участия в исследовании получали только неоадьювантную или адьювантную терапию.

Статус опухоли по dMMR ретроспективно подтверждали с помощью анализа VENTANA MMR RxDx Panel.

Результаты оценки эффективности представлены в таблице 10.

Таблица 10. Результаты оценки эффективности в популяции пациентов с раком эндометрия с dMMR в исследовании GARNET

Конечная точка	JEMPERLI N = 141
Частота общего ответа ^a	
ЧОО (95 % ДИ)	45,4 % (37,0, 54,0)
Частота полного ответа	15,6 %
Частота частичного ответа	29,8 %
Длительность ответа ^b	
Медиана в месяцах (диапазон)	Не достигнуто (1,2+, 52,8+)
Пациенты с длительностью ≥ 12 месяцев	85,9 %
Пациенты с длительностью > 24 месяцев	54,7 %

dMMR — дефицит репарации ошибочно спаренных оснований ДНК;

+ — продолжается при последней оценке.

^a На основании подтвержденного ответа с помощью независимой централизованной экспертной оценки в слепом режиме.

^b Медиана продолжительности последующего наблюдения для определения длительности ответа составила 27,9 месяца с момента первого ответа.

14.2 Рецидивирующие или распространенные солидные опухоли с дефицитом репарации ошибочно спаренных оснований ДНК

Эффективность применения препарата JEMPERLI в режиме монотерапии оценивали в исследовании GARNET (NCT02715284), нерандомизированном многоцентровом открытом многокогортном исследовании. Популяция для оценки эффективности состояла из когорты из 209 пациентов с рецидивирующими или распространенными солидными опухолями с dMMR, у которых заболевание прогрессировало после системной терапии и для которых не было удовлетворительных альтернативных вариантов лечения. У пациентов с dMMR РЭ должно было наблюдаться прогрессирование заболевания во время или после лечения в режиме, содержащем препарат платины. У пациентов с колоректальным раком с dMMR должно было наблюдаться прогрессирование заболевания после лечения фторпиримидином, оксалиплатином и иринотеканом или непереносимость этих препаратов.

Пациентов, ранее проходивших лечение антителами, блокирующими PD-1/PD-L1, или другими ингибиторами иммунных контрольных точек, а также пациентов с аутоиммунными заболеваниями, которым требовалась системная терапия иммунодепрессантами в течение 2 лет, не включали в исследование.

Пациенты получали препарат JEMPERLI в дозе 500 мг внутривенно каждые 3 недели в течение 4 циклов, а затем в дозе 1000 мг внутривенно каждые 6 недель. Лечение продолжалось до прогрессирования заболевания или неприемлемой токсичности.

Основными критериями эффективности были ЧОО и ДО, определенные с помощью BICR в соответствии с RECIST версии 1.1.

Исходные характеристики были следующими: женский пол (77 %); медиана возраста 63 года (47 % в возрасте 65 лет и старше); 63 % представители европеоидной расы, 3 % — монголоидной расы, 2 % — негроидной расы; функциональный статус по шкале Восточной объединенной группы онкологов (ECOG) — 0 (39 %) или 1 (61 %).

На момент включения в исследование у 97,2 % пациентов (103/106) с солидными опухолями (кроме опухолей эндометрия) с dMMR была IV стадия заболевания, у 68,0 % (70/103) пациентов с опухолями эндометрия с dMMR была IV стадия заболевания по классификации FIGO.

Приблизительно 43 % пациентов ранее получили 1 линию системной противоопухолевой терапии, 36 % — 2 линии, а 21 % — 3 или более линий.

Статус опухоли по dMMR ретроспективно подтверждали с помощью анализа VENTANA MMR RxDx Panel.

Результаты оценки эффективности представлены в таблицах 11 и 12.

Таблица 11. Результаты оценки эффективности у пациентов с рецидивирующими или распространенными солидными опухолями с dMMR в исследовании GARNET

Конечная точка	JEMPERLI N = 209
Частота общего ответа ^a	
ЧОО (95 % ДИ)	41,6 % (34,9, 48,6)
Частота полного ответа	9,1 %
Частота частичного ответа	32,5 %
Длительность ответа ^b	
Медиана в месяцах	34,7
(диапазон)	2,6, 35,8+
Пациенты с длительностью ≥6 месяцев	95,4 %

dMMR — дефицит репарации ошибочно спаренных оснований ДНК; + — продолжается при последней оценке.

^a На основании подтвержденного ответа с помощью независимой централизованной экспертной оценки в слепом режиме.

^b Медиана продолжительности последующего наблюдения для определения длительности ответа составила 17,5 месяца с момента первого ответа.

Таблица 12. Результаты оценки эффективности в зависимости от типа опухоли с dMMR в исследовании GARNET

Тип опухоли	Пациенты N	ЧОО (по критериям RECIST версии 1.1)		ДО
		n (%)	95 % ДИ ^a	Диапазон (месяцев)
РЭ	103	46 (44,7)	(34,9, 54,8)	2,6, 35,8+
Не РЭ	106	41 (38,7)	(29,4, 48,6)	5,6, 30,1+
КРР	69	25 (36,2)	(25,0, 48,7)	5,6, 30,1+
Рак тонкого кишечника	12	4 (33,3)	(9,9, 65,1)	11,1+, 28,0+
Рак желудка	8	3 (37,5)	(8,5, 75,5)	8,4+, 17,5
Карцинома поджелудочной железы	4	0 (0,0)	(0,0, 60,2)	Н/п
Новообразование желчевыводящих путей	2	ПО, ПО	Н/п	8,4+, 13,5+
Рак печени	2	ЧО, ПЗ	Н/п	13,8+
Рак яичника	2	ЧО, СЗ	Н/п	25,1+
Рак коры надпочечника	1	ЧО	Н/п	19,5+
Рак молочной железы	1	ПО	Н/п	16,8+
Рак пищевода	1	ПЗ	Н/п	Н/п
Злокачественное новообразование женских половых органов	1	ЧО	Н/п	22,2+
Новообразование плевры	1	ЧО	Н/п	15,2+
Почечноклеточный рак	1	СЗ	Н/п	Н/п
Неизвестного происхождения	1	ЧО	Н/п	20,4+

ПО — полный ответ; КРР — колоректальный рак; dMMR — дефицит репарации ошибочно спаренных оснований ДНК; ДО — длительность ответа; РЭ — рак эндометрия; ЧОО — частота общего ответа; ПЗ — прогрессирующее заболевание; ЧО — частичный ответ; СЗ — стабилизация заболевания; + — продолжается на момент последней оценки.

^a Точный, 2-сторонний 95 % ДИ для биномиального распределения.

16 ФОРМА ВЫПУСКА / ХРАНЕНИЕ И ОБРАЩЕНИЕ

Препарат JEMPERLI (достарлимаб-gxly) для инъекций представляет собой прозрачный или слегка опалесцирующий, от бесцветного до желтого цвета раствор, поставляемый в картонной упаковке, содержащей один флакон с одной дозой 500 мг/10 мл (50 мг/мл) (NDC 0173-0898-03).

Хранить флакон в холодильнике при температуре от 2 °C до 8 °C (от 36 °F до 46 °F) в оригинальной картонной упаковке для защиты от света. Не замораживать и не встряхивать.

17 ИНФОРМАЦИЯ ДЛЯ КОНСУЛЬТИРОВАНИЯ ПАЦИЕНТА

Рекомендуйте пациенту прочитать одобренную FDA информацию для пациента (руководство по применению лекарственного препарата).

Иммуноопосредованные нежелательные реакции

Сообщите пациентам о риске возникновения иммуноопосредованных нежелательных реакций, которые могут быть тяжелыми или смертельными, могут возникнуть после прекращения лечения и могут потребовать применения кортикостероидов или другого лечения, а также прерывания или прекращения применения препарата JEMPERLI. Могут возникнуть следующие реакции:

- Пневмонит. Посоветуйте пациентам немедленно обратиться к врачу при появлении или ухудшении кашля, боли в груди или одышки [см. «Предупреждения и меры предосторожности» (5.1)].
- Колит. Посоветуйте пациентам немедленно обратиться к врачу в случае диареи или сильной боли в животе [см. «Предупреждения и меры предосторожности» (5.1)].
- Гепатит. Посоветуйте пациентам немедленно обратиться к врачу в случае желтухи, сильной тошноты или рвоты, а также легкого появления синяков или кровотечения [см. «Предупреждения и меры предосторожности» (5.1)].
- Иммуноопосредованные эндокринопатии. Посоветуйте пациентам немедленно обратиться к врачу при появлении признаков или симптомов гипотиреоза, гипертиреоза, тиреоидита, надпочечниковой недостаточности, гипофизита или сахарного диабета 1-го типа [см. «Предупреждения и меры предосторожности» (5.1)].
- Нефрит. Посоветуйте пациентам немедленно обратиться к врачу при появлении признаков или симптомов нефрита [см. «Предупреждения и меры предосторожности» (5.1)].
- Тяжелые кожные реакции. Посоветуйте пациентам немедленно обратиться к врачу при появлении любых признаков или симптомов тяжелых кожных реакций, синдрома Стивенса — Джонсона, ТЭН или ЛСЭСС [см. «Предупреждения и меры предосторожности» (5.1)].
- Прочие иммуноопосредованные нежелательные реакции.
 - Сообщите пациентам о возможности возникновения иммуноопосредованных нежелательных реакций, которые могут проявляться поражением любых органов и систем, и о необходимости немедленно обратиться к врачу при появлении любых новых признаков или симптомов [см. «Предупреждения и меры предосторожности» (5.1)].
 - Сообщите пациентам о риске отторжения трансплантата солидного органа и о необходимости немедленно обратиться к врачу при появлении признаков или симптомов отторжения трансплантата органа [см. «Предупреждения и меры предосторожности» (5.1)].

Инфузионные реакции

- Посоветуйте пациентам немедленно обратиться к врачу при появлении признаков или симптомов инфузионных реакций [см. «Предупреждения и меры предосторожности» (5.2)].

Осложнения аллогенной ТГСК

- Сообщите пациентам о риске осложнений после аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток [см. «Предупреждения и меры предосторожности» (5.3)].

Эмбриофетальная токсичность

- Женщин, способных к деторождению, проинформируйте о потенциальном риске для плода, а также о необходимости сообщить лечащему врачу об известной или подозреваемой беременности [см. «Предупреждения и меры предосторожности» (5.4), «Применение в особых популяциях» (8.1, 8.3)].
- Женщинам, способным к деторождению, следует рекомендовать использовать эффективные методы контрацепции во время лечения препаратом JEMPERLI и 4 месяца после применения последней дозы препарата [см. «Предупреждения и меры предосторожности» (5.4), «Применение в особых популяциях» (8.1, 8.3)].

Лактация

- Посоветуйте женщинам не кормить ребенка грудью во время лечения препаратом JEMPERLI и 4 месяца после применения последней дозы [см. «Применение в особых популяциях» (8.2)].

Товарные знаки принадлежат на правах собственности или лицензированы группой компаний GSK.

Производитель:
GlaxoSmithKline LLC
Philadelphia, PA 19104
Лицензия в США № 1727

Дистрибьютор:



GlaxoSmithKline
Durham, NC 27701

© Группа компаний GSK или их лицензиар, 2024.

JMP:7PI

ДЛЯ ФАРМАЦЕВТА — ОТСОЕДИНИТЕ ЗДЕСЬ И ПЕРЕДАЙТЕ БРОШЮРУ ПАЦИЕНТУ

**РУКОВОДСТВО ПО ПРИМЕНЕНИЮ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА
JEMPERLI (джет-ПЕР-ли)
(достарлимаб-gxly)
для инъекций**

Какую самую важную информацию мне нужно знать о препарате JEMPERLI?

JEMPERLI — это лекарственный препарат, который применяется для лечения некоторых видов рака, воздействуя на иммунную систему. Препарат JEMPERLI может приводить к тому, что иммунная система будет атаковать здоровые органы и ткани в любом месте вашего организма и может отрицательно повлиять на их работу. Иногда эти проблемы могут стать серьезными или опасными для жизни и даже могут привести к смерти. У вас может быть несколько из этих проблем одновременно. Эти проблемы могут возникнуть в любой момент во время лечения или даже после его окончания.

Немедленно позвоните или обратитесь к врачу, если у вас появятся какие-либо новые или ухудшатся имеющиеся признаки или симптомы, в том числе:

Проблемы со стороны легких

- Кашель
- Одышка
- Боль в грудной клетке

Проблемы со стороны кишечника

- Диарея или более частая, чем обычно, дефекация
- Темный, дегтеобразный или вязкий кал или примесь крови или слизи в кале
- Сильная боль или болезненные ощущения в области желудка (в животе)

Проблемы со стороны печени

- Желтое окрашивание кожи или белков глаз
- Темная моча (цвета чая)
- Сильная тошнота или рвота
- Кровотечение или появление кровоподтеков при более легких, чем обычно, травмах
- Боль в правом подреберье (в животе)

Проблемы со стороны эндокринных желез

- Непроходящие или необычные головные боли
- Головные боли
- Повышенная чувствительность глаз к свету
- Проблемы со стороны глаз
- Ускоренное сердцебиение
- Повышенная потливость
- Сильное ощущение усталости
- Увеличение или снижение массы тела
- Более сильное, чем обычно, чувство голода или жажды
- Более частое, чем обычно, мочеиспускание
- Выпадение волос
- Зябкость
- Запор
- Более низкий тембр голоса
- Головокружение или обморок
- Изменения в настроении или поведении, такие как снижение полового влечения, раздражительность или забывчивость

Проблемы со стороны почек

- Изменение количества или цвета мочи
- Отечность лодыжек
- Кровь в моче
- Потеря аппетита

Проблемы со стороны кожи

- Сыпь
- Зуд
- Образование пузырей на коже или шелушение кожи
- Припухлость лимфатических узлов
- Болезненные ранки или язвы во рту, или в носу, горле или в области половых органов
- Повышение температуры тела или симптомы, похожие на простуду

Также могут возникнуть проблемы в других органах и тканях. Это не полный список признаков и симптомов нарушений иммунной системы, которые могут возникнуть при применении препарата JEMPERLI. При появлении новых или ухудшении имеющихся признаков или симптомов немедленно позвоните или обратитесь к врачу.

- Боль в грудной клетке, неравномерное сердцебиение, одышка и отечность лодыжек
- Спутанность сознания, сонливость, проблемы с памятью, изменения в настроении или поведении, скованность шеи, проблемы с удержанием равновесия, чувство покалывания или онемение в руках или ногах

- Двоение зрения, помутнение зрения, повышенная чувствительность к свету, боль в глазах, изменения зрения
- Постоянная или сильная боль в мышцах или слабость мышц, мышечные спазмы
- Низкое количество эритроцитов, кровоподтеки

Инфузионные реакции, которые иногда могут быть серьезными или угрожающими жизни.

Признаки и симптомы инфузионных реакций:

- Озноб или дрожание
- Зуд или сыпь
- Внезапное покраснение лица
- Затрудненное или свистящее дыхание
- Головокружение
- Предобморочное состояние
- Повышение температуры тела
- Боль в спине или шее

Отторжение трансплантированного органа. Ваш лечащий врач должен объяснить вам, о каких признаках и симптомах следует сообщать и за какими следует наблюдать, в зависимости от того, какую трансплантацию органа вам выполнили.

Осложнения, включая реакцию «трансплантат против хозяина» (РТПХ) после трансплантации костного мозга (стволовых клеток) с использованием донорских стволовых клеток (аллогенных). Эти осложнения могут быть серьезными и могут привести к смерти. Эти осложнения могут возникнуть, если трансплантация была проведена до или после лечения препаратом JEMPERLI. Ваш лечащий врач будет наблюдать за вашим состоянием, чтобы выявить эти осложнения.

Своевременное обращение за медицинской помощью поможет не допустить усугубления этих проблем.

Ваш лечащий врач проверит, не появились ли у вас эти проблемы во время лечения препаратом JEMPERLI. Он может назначить вам кортикостероиды или гормональные препараты для заместительной терапии. Ваш врач также может решить приостановить или полностью прекратить лечение препаратом JEMPERLI, если у вас возникнут серьезные побочные эффекты.

Что такое JEMPERLI?

JEMPERLI — это отпускаемый по рецепту лекарственный препарат, который применяется для лечения взрослых при таких заболеваниях:

- разновидность рака матки, которая называется раком эндометрия (РЭ)
 - JEMPERLI можно применять в комбинации с химиотерапевтическими препаратами карбоплатином и паклитакселом, а после этого можно продолжать применять только препарат JEMPERLI:
 - если рак матки распространился за ее пределы (поздняя стадия); **или**
 - если рак опять начал расти.
 - JEMPERLI можно применять отдельно:
 - если лабораторный анализ показал, что ваша опухоль имеет дефицит репарации ошибочно спаренных оснований ДНК (dMMR); **и**
 - если рак опять начал расти или распространился за пределы матки (поздняя стадия РЭ); **и**
 - вы прошли курс химиотерапии с препаратом платины, и это лечение не помогло или перестало помогать; **и**
 - для лечения рака вам не подходит хирургическая операция или лучевая терапия.
- разновидность рака, по данным лабораторного анализа соответствующая солидной опухоли с дефицитом репарации ошибочно спаренных оснований ДНК (dMMR). JEMPERLI можно применять отдельно для лечения следующих заболеваний:
 - рак, который опять начал расти или распространился за пределы матки (поздняя стадия рака), **и**
 - прогрессировал во время или после лечения, и для вас нет других удовлетворительных вариантов лечения.

Неизвестно, можно ли безопасно и эффективно применять препарат JEMPERLI у детей.

Перед началом лечения препаратом JEMPERLI сообщите своему лечащему врачу обо всех своих проблемах со здоровьем, в том числе о следующем:

- проблемы с иммунной системой, такие как болезнь Крона, язвенный колит или волчанка;
- вам выполнили пересадку органа;
- вам выполнили или запланировали пересадку стволовых клеток от донора (аллогенных);
- вам проводили лучевую терапию на область грудной клетки;

- у вас состояние, поражающее нервную систему, например тяжелая миастения или синдром Гийена — Барре;
- вы беременны или планируете забеременеть. Препарат JEMPERLI может нанести вред вашему будущему ребенку.

Женщины, которые могут забеременеть:

- Вам выполнят тест на беременность до начала лечения препаратом JEMPERLI.
- Вам нужно использовать эффективный способ контрацепции во время лечения и 4 месяца после применения последней дозы препарата JEMPERLI. Обсудите с лечащим врачом, какие способы контрацепции вы можете использовать в это время.
- Сразу же сообщите лечащему врачу, если забеременеете или подумаете, что могли забеременеть, во время лечения препаратом JEMPERLI;
- вы кормите или планируете кормить ребенка грудью. Неизвестно, проникает ли препарат JEMPERLI в грудное молоко. Не кормите грудью во время лечения и 4 месяца после применения последней дозы препарата JEMPERLI.

Назовите лечащему врачу все лекарства, которые вы принимаете, в том числе отпускаемые по рецепту и без рецепта, витамины и добавки из лекарственных трав.

Как я буду лечиться препаратом JEMPERLI?

- Вам будут вводить препарат JEMPERLI в вену через систему для внутривенного (в/в) введения за 30 минут.
- Если препарат JEMPERLI применяется в комбинации с карбоплатином и паклитакселом, первые 6 доз препарата JEMPERLI обычно вводят каждые 3 недели. Через 3 недели после этого этот препарат начнут вводить отдельно каждые 6 недель.
- Если препарат JEMPERLI применяется отдельно для лечения рецидивирующего или распространенного РЭ с dMMR и рецидивирующих или распространенных солидных опухолей с dMMR, его первые 4 дозы обычно вводят каждые 3 недели. Через 3 недели после этого его начнут вводить каждые 6 недель.
- Лечащий врач решит, сколько раз вам необходимо вводить препарат.
- Вам сделают анализы крови, чтобы проверить, не появились ли у вас побочные эффекты.
- Если вы пропустили какой-либо визит, как можно скорее позвоните врачу, чтобы перенести этот визит.

Какие могут возникнуть побочные эффекты препарата JEMPERLI?

Препарат JEMPERLI может вызвать серьезные побочные эффекты.

- См. «Какую самую важную информацию мне нужно знать о препарате JEMPERLI?»

Наиболее частые побочные эффекты препарата JEMPERLI при применении с карбоплатином и паклитакселом у пациентов с РЭ:

- | | | |
|--------------------------------|-------------------------------------|--------------------------------|
| • Проблемы с нервами рук и ног | • Боль в суставах | • Одышка |
| • Ощущение усталости | • Сыпь | • Пониженный аппетит |
| • Тошнота | • Запор | • Инфекции мочевыводящих путей |
| • Выпадение волос | • Диарея | • Рвота |
| | • Боль в области желудка (в животе) | |

Наиболее частые побочные эффекты препарата JEMPERLI при отдельном применении у пациентов с солидными опухолями (включая РЭ) с dMMR:

- | | | |
|--|-----------|---------|
| • Ощущение усталости и слабость | • Диарея | • Запор |
| • Низкое количество эритроцитов (анемия) | • Тошнота | • Рвота |

Здесь перечислены не все возможные побочные эффекты препарата JEMPERLI.

Позвоните врачу, чтобы проконсультироваться в случае возникновения побочных эффектов. О побочных эффектах можно сообщать в FDA по телефону 1-800-FDA-1088.

Общая информация о безопасности и эффективности применения препарата JEMPERLI.

Лекарственные препараты иногда назначают для целей, не указанных в рекомендациях по применению лекарственного препарата. Если вам нужна дополнительная информация о препарате JEMPERLI, обратитесь к своему лечащему врачу. Вы можете попросить у фармацевта или врача информацию о препарате JEMPERLI, написанную для медицинских работников.

Что входит в состав препарата JEMPERLI?

Активное вещество: достарлимаб-gxly

Неактивные вещества: лимонной кислоты моногидрат, L-аргинина гидрохлорид, полисорбат 80, натрия хлорид, тринатрий цитрат дигидрат и вода для инъекций.

Товарные знаки принадлежат на правах собственности или лицензированы группой компаний GSK.

Производитель:

GlaxoSmithKline LLC, Philadelphia, PA 19104, Лицензия в США № 1727

Дистрибьютор:



GlaxoSmithKline, Durham, NC 27701

© Группа компаний GSK или их лицензиар, 2024.

JMP:5MG

Для получения дополнительной информации звоните по номеру 1-888-825-5249 или перейдите по ссылке www.gsk.com.

Это руководство по применению лекарственного препарата одобрено Управлением по контролю качества пищевых продуктов и лекарственных препаратов США.

Пересмотрено: август 2024