

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

1. НАИМЕНОВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

Ервой, 5 мг/мл, концентрат для приготовления раствора для инфузий

2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ

2.1. Общее описание

Ипилимумаб представляет собой иммуноглобулин G1 каппа (IgG1κ), который производится методом генной инженерии на выделенной культуре клеток млекопитающих.

2.2. Качественный и количественный состав

Действующее вещество: ипилимумаб

1 мл концентрата содержит 5 мг ипилимумаба.

Один флакон объемом 10 мл содержит 50 мг ипилимумаба.

Вспомогательные вещества, наличие которых надо учитывать в составе лекарственного препарата:

1 мл препарата Ервой содержит 0,1 ммоль (2,30 мг) натрия.

Полный перечень вспомогательных веществ приведен в разделе 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

Концентрат для приготовления раствора для инфузий.

Прозрачная или слегка опалесцирующая жидкость от бесцветного до светло-желтого цвета. pH составляет 7,0, осмоляльность составляет 260-300 мОсм/кг.

4. КЛИНИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ

4.1. Показания к применению

Меланома

Препарат Ервой в виде монотерапии:

- неоперабельная или метастатическая меланома у взрослых пациентов и детей 12 лет и старше.

Препарат Ервой в комбинации с ниволумабом:

- неоперабельная или метастатическая меланома у взрослых пациентов старше 18 лет;

Почечноклеточный рак

- в комбинации с ниволумабом при распространенном почечноклеточном раке (ПКР) у взрослых пациентов с промежуточным или плохим прогнозом, ранее не получавших лечение;

Колоректальный рак

- в комбинации с ниволумабом при метастатическом колоректальном раке с высоким уровнем микросателлитной нестабильности (MSI-H) или дефицитом репарации ошибок репликации ДНК (dMMR) после терапии с использованием фторпиримидина, оксалиплатина и иринотекана у взрослых пациентов старше 18 лет.

Немелкоклеточный рак легкого (НМРЛ)

- в комбинации с ниволумабом или в комбинации с ниволумабом и двумя циклами платиносодержащей химиотерапии для метастатического или рецидивирующего немелкоклеточного рака легкого (НМРЛ) у взрослых пациентов старше 18 лет, ранее не получавших лечения, при отсутствии мутаций в генах EGFR или ALK.

Гепатоцеллюлярный рак

- у взрослых пациентов старше 18 лет в комбинации с ниволумабом для гепатоцеллюлярного рака после предшествующей терапии ингибиторами тирозинкиназ (ИТК).

Мезотелиома плевры

- в комбинации с ниволумабом для неоперабельной злокачественной мезотелиомы плевры у взрослых пациентов старше 18 лет, ранее не получавших лечения.

Плоскоклеточный рак пищевода

- в комбинации с ниволумабом для неоперабельного, распространенного, рецидивирующего или метастатического плоскоклеточного рака пищевода у взрослых пациентов старше 18 лет, ранее не получавших лечения с экспрессией PD-L1 $\geq 1\%$.

4.2. Режим дозирования и способ применения

Препарат должен вводиться под руководством врача, имеющего опыт лечения онкологических заболеваний.

Режим дозирования

Перед началом комбинированной терапии необходимо ознакомиться с Общей характеристикой лекарственного препарата (ОХЛП) ниволумаб.

Терапия препаратом Ервой в комбинации с ниволумабом должна продолжаться до тех пор, пока наблюдается улучшение клинических показателей или до развития непереносимости у пациентов. На фоне терапии наравне со стандартными ответами, могли наблюдаться атипичные ответы на лечение (т.е. временное увеличение размера опухоли или появление

небольших новых очагов поражения в течение первых нескольких месяцев терапии с последующим уменьшением опухоли). У клинически стабильных пациентов с начальными признаками прогрессирования заболевания лечение препаратом Ервой в комбинации с ниволумабом рекомендуется продолжить до момента подтверждения прогрессирования заболевания.

Оценка функции печени и щитовидной железы должна проводиться перед началом курса, а также перед каждым введением препарата.

Перед каждым введением препарата и на протяжении всего курса лечения препаратом необходимо проводить обследование для выявления иммуноопосредованных нежелательных реакций, в том числе диареи и колитов.

Таблица 1. Рекомендованные дозы препарата Ервой в виде монотерапии

Показание	Рекомендованная дозировка препарата Ервой	Длительность терапии
<u>Неоперабельная или метастатическая меланома:</u>	3 мг/кг каждые 3 недели (внутривенная инфузия 30 минут)	Индукционный курс лечения - 4 введения ¹ Повторный курс лечения препаратом Ервой (4 дозы) ²

¹ - При переносимости пациент должен получить полный индукционный курс лечения (4 дозы) независимо от появлений новых очагов опухоли или роста существующих очагов. Первое контрольное обследование проводится после окончания полного индукционного курса терапии.

² - Повторный курс лечения препаратом Ервой может быть назначен пациентам при прогрессировании заболевания, в случае достижения полного или частичного ответа на первый индукционный курс терапии или достижения стабилизации в течение не менее 3х месяцев после первого контрольного обследования. При переносимости пациент должен получить полный повторный курс лечения независимо от появлений новых очагов опухоли или роста существующих очагов. Первое контрольное обследование проводится после окончания полного повторного курса терапии.

Таблица 2. Рекомендованные дозы препарата Ервой в комбинации с ниволумабом³ и другими препаратами

Показание	Рекомендованная дозировка препаратов	Длительность терапии (продолжительность 0030)
<u>Неоперабельная</u> или <u>метастатическая меланома:</u>	3 мг/кг ² каждые 3 недели с ниволумабом 1 мг/кг ²	Комбинированная терапии с ниволумабом - 4 введения или до развития непереносимой токсичности (какое из событий наступит ранее) По завершении 4 введений комбинированной терапии, лечение продолжается ниволумабом в режиме монотерапии ¹ до прогрессирования заболевания или непереносимой токсичности
<u>Распространенный почечно-клеточный рак:</u>	1 мг/кг ² каждые 3 недели с ниволумабом 3 мг/кг ²	Комбинированная терапии с ниволумабом - 4 введения или до развития непереносимой токсичности (какое из событий наступит ранее) По завершении 4 введений комбинированной терапии, лечение продолжается ниволумабом в режиме монотерапии ¹ до прогрессирования заболевания или непереносимой токсичности
<u>Метастатический колоректальный рак:</u>	1 мг/кг ² каждые 3 недели с ниволумабом 3 мг/кг ²	Комбинированная терапии с ниволумабом - 4 введения или до развития непереносимой токсичности (какое из событий наступит ранее) По завершении 4 введений комбинированной терапии,

		лечение продолжается ниволумабом в режиме монотерапии ¹ до прогрессирования заболевания или непереносимой токсичности
<u>Гепатоцеллюлярный рак:</u>	3 мг/кг ² каждые 3 недели с ниволумабом 1 мг/кг ²	Комбинированная терапии с ниволумабом - 4 введения или до развития непереносимой токсичности (какое из событий наступит ранее) По завершении 4 введений комбинированной терапии, лечение продолжается ниволумабом в режиме монотерапии ¹ до прогрессирования заболевания или непереносимой токсичности
<u>Немелкоклеточный рак легкого:</u> - в комбинации с ниволумабом и платиносодержащей химиотерапией ⁴	1 мг/кг ² каждые 6 недель ³ с ниволумабом 360 мг каждые 3 недели и платиносодержащей химиотерапией каждые 3 недели (2 цикла) <i>Во время первых двух циклов лечения после введения ниволумаба с препаратом Ервой последующие инфузии химиотерапии проводятся в тот же день.</i>	Комбинированная терапии с ниволумабом до прогрессирования заболевания, развития непереносимой токсичности или не более 24 месяцев у пациентов без прогрессирования заболевания.

<u>Немелкоклеточный рак легкого:</u> - в комбинации с ниволумабом	1 мг/кг² каждые 6 недель¹ с ниволумабом 3 мг/кг² каждые 2 недели или 1 мг/кг каждые 6 недель² с ниволумабом 360 мг каждые 3 недели²	Комбинированная терапии с ниволумабом до прогрессирования заболевания, развития непереносимой токсичности или не более 24 месяцев у пациентов без прогрессирования заболевания.
<u>Мезотелиома плевры:</u>	1 мг/кг² каждые 6 недель с ниволумабом 360 мг² каждые 3 недели	Комбинированная терапии с ниволумабом до прогрессирования заболевания, развития непереносимой токсичности или не более 24 месяцев у пациентов без прогрессирования заболевания.
<u>Плоскоклеточный рак пищевода:</u> в комбинации с ипилимумабом	1 мг/кг каждые 6 недель² вместе с ниволумабом 3 мг/кг каждые 2 недели² или 1 мг/кг каждые 6 недель² вместе с ниволумабом 360 мг каждые 3 недели²	До прогрессирования заболевания, непереносимой токсичности или не более 24 месяцев у пациентов без прогрессирования заболевания.

¹ - Фаза монотерапии ниволумабом в виде 30-минутной внутривенной инфузии в дозе 3 мг/кг или 240 мг – первое введение через 3 недели после последнего совместного введения, далее каждые 2 недели или в дозе 480 мг – первое введение через 6 недель после последнего совместного введения, далее каждые 4 недели.

² - Внутривенная инфузия 30 минут

³ - Для всех режимов дозирования при комбинированной терапии первой должна проводиться инфузия ниволумаба, далее проводится инфузия препарата Ервой в тот же день

⁴ - После завершения двух циклов химиотерапии лечение продолжают ниволумабом в дозе 360 мг каждые 3 недели и препаратом Ервой в дозе 1 мг/кг каждые 6 недель

Расчет дозы препарата

Расчет дозы препарата для введения производится в зависимости от массы тела пациента (кг); при этом одному пациенту может понадобиться более одного флакона препарата.

Общая доза ипилимумаба в мг = масса тела пациента (в кг), умноженная на прописанную дозу (в мг/кг).

Объем препарата (в мл), необходимый для получения дозы = общая доза (в мг), деленная на 5 (концентрация ипилимумаба составляет 5 мг/мл).

Рекомендации по коррекции дозы препарата

При применении препарата могут возникнуть иммуноопосредованные нежелательные реакции, которые могут потребовать пропуск дозы или отмену препарата и введение высоких доз глюкокортикостероидов. В некоторых случаях может потребоваться дополнительная терапия другими иммунодепрессантами. Снижать или повышать дозу препарата не рекомендуется. Пропуск дозы или отмена препарата могут потребоваться на основании индивидуальной переносимости терапии.

Рекомендации по пропуску очередного введения препарата или отмены терапии приведены в таблице 1 и 2 для Ервоя в режиме монотерапии и таблице 3 для Ервоя в комбинации с ниволумабом или при проведении 2 фазы терапии (ниволумаб в виде монотерапии) следующей за комбинированной терапией. Подробная информация по иммуноопосредованным побочным реакциям приведена в разделе 4.4. Особые указания и меры предосторожности при применении.

<i>1. Отмена лечения</i>	
Таблица 1 Отмена препарата Ервой в виде монотерапии	
<u>Тяжелые или жизнеугрожающие побочные реакции</u>	<u>Степень токсичности побочной реакции¹</u>
▪ Со стороны желудочно-кишечного тракта: Выраженные симптомы (боль в брюшной полости, тяжелая диарея или значительное изменение частоты дефекаций, примесь крови в кале, желудочно-кишечное кровотечение, перфорация органов желудочно-кишечного тракта);	Колит или диарея степень 3 или 4

■ Со стороны печени: Значительное повышение аспартатаминотрансферазы (АСТ) или аланинаминотрансферазы (АЛТ), или повышение общего билирубина, или симптомы гепатотоксичности;	Повышение активности АСТ, АЛТ или повышение общего билирубина (степень 3 или 4)
■ Со стороны кожи: Жизнеугрожающая кожная сыпь (синдром Стивенса-Джонсона, токсический эпидермальный некролиз) или тяжелый распространенный зуд, нарушающий нормальную жизнедеятельность или требующий медицинской помощи;	Сыпь (степень 4) или зуд (степень 3)
■ Со стороны нервной системы: Вновь появившаяся тяжелая моторная или сенсорная нейропатия или ухудшение существующей формы нейропатии;	Тяжелая моторная или сенсорная нейропатия (степень 3 или 4);
■ Другие побочные реакции² Тяжелые иммунные реакции, развивающиеся в любом органе или системе (например, нефрит, пневмонит, панкреатит, неинфекционный миокардит)	Иммуноопосредованные побочные реакции степени 3 и выше³; Степень 2 и выше для иммуноопосредованной побочной реакции со стороны глаз, не поддающейся местной иммуносупрессивной терапии

ПРИМЕЧАНИЕ:

¹ - Степени токсичности даны в соответствии с критериями Национального Института Рака (National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events. Version 4.0 (NCI-CTCAE v4)).

² - Степень любых других побочных реакций, которые считают иммуноопосредованными, должна быть определена в соответствии с критериями Национального Института Рака (National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events. Version 3.0 (NCI-CTCAE v3)). Решение о пропуске дозы или отмене препарата принимают в зависимости от тяжести побочной реакции.

³ - Пациенты с тяжелой эндокринопатией (степень 3 или 4), контролируемой с помощью гормонозаместительной терапии, могут продолжать лечение.

2. Пропуск очередного введения препарата

Если после введения препарата у пациента наблюдаются иммуноопосредованные побочные реакции умеренной степени или симптоматическая эндокринопатия, запланированное введение следующей по графику дозы препарата следует пропустить.

Для пациентов с полным или частичным исчезновением побочных реакций (степень 0-1) при назначении глюкокортикостероидов (преднизолон или аналогичный препарат) в дозе менее 7,5 мг в сутки, курс лечения препаратом Ервой в дозе 3 мг/кг каждые 3 недели возобновляют. Терапию заканчивают после введения 4-ой запланированной дозы либо по истечении 16 недель после введения 1-ой дозы препарата.

Таблица 2 Пропуск очередного введения препарата Ервой¹ в виде монотерапии	
<u>Легкие и средней степени тяжести побочные реакции</u>	<u>Меры коррекции</u>
Со стороны желудочно-кишечного тракта: Средней степени тяжести диарея или колит, не поддающиеся лечению; рецидивирующие или сохраняющиеся 5-7 суток	1. Пропустить очередное введение, дождаться снижения тяжести побочных реакций до степени 1 или 0 (или их возвращения к исходному уровню) 2. Если симптомы исчезли, ввести запланированную дозу⁴ 3. Если симптомы сохраняются, необходимо пропустить запланированную дозу и возобновить лечение только после исчезновения симптомов⁴ 4. Отменить терапию препаратом Ервой, если симптомы не уменьшились до степени 1 или 0 или не вернулись к исходному уровню
Со стороны печени: Повышение активности «печеночных» трансаминаз аланинаминотрансферазы (АЛТ), аспартатаминотрансферазы (АСТ) или концентрации общего билирубина (степень 2)	
Со стороны кожи: Кожная сыпь от средней до тяжелой степени (степень 3) ² , кожный зуд или интенсивный, быстро распространяющийся зуд (степень 2) на большой поверхности тела, независимо от этиологии	
Со стороны органов эндокринной системы: Тяжелые побочные реакции (например, гипопизит или тиреоидит), которые не контролируются при помощи заместительной гормонотерапии или введением высоких доз иммуносупрессоров.	
Со стороны нервной системы: Средняя степень тяжести (степень 2) ² моторной нейропатии неясной этиологии, мышечная слабость, сенсорная нейропатия, длящаяся более 4 суток	
Другие побочные реакции средней степени тяжести³	

ПРИМЕЧАНИЕ:

¹ – Снижение дозы препарата Ервой не рекомендуется.

² - Степени токсичности даны в соответствии с критериями Национального Института Рака (National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events.Version 4.0 (NCI-CTCAE v4)).

³ - Степень любых других побочных реакций, которые считают иммуноопосредованными, должна быть определена в соответствии с критериями Национального Института Рака (National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events.

Version 3.0 (NCI-CTCAE v3)). Решение о пропуске дозы принимают в зависимости от тяжести побочной реакции.

⁴ – До введения всех 4-х доз или истечения 16 недель после введения первой дозы (в зависимости от того, какое из указанных условий наступит раньше).

Таблица 3 Рекомендации по коррекции терапии комбинацией Ервой и ниволумаб или монотерапии ниволумабом после комбинированной терапии		
Иммуноопосредованные нежелательные реакции	Тяжесть	Коррекция терапии
Иммуноопосредованный пневмонит	Пневмонит 2 степени тяжести	Приостановить терапию до исчезновения симптомов, положительной рентгенологической динамики и купирования нежелательных реакций глюкокортикостероидами.
	Пневмонит 3 или 4 степени тяжести	Отменить терапию без возобновления
Иммуноопосредованный колит	Диарея или колит 2 степени тяжести	Приостановить терапию до исчезновения симптомов и купирования нежелательных реакций глюкокортикостероидами (при необходимости).
	Диарея или колит 3 или 4 степени тяжести	Отменить терапию без возобновления
Иммуноопосредованный гепатит	Повышение активности аспартатаминотрансферазы (АСТ), аланинаминотрансферазы (АЛТ) или уровня общего билирубина 2 степени тяжести	Приостановить терапию до возвращения лабораторных показателей к исходному уровню и купирования нежелательных реакций на фоне терапии глюкокортикостероидами (при необходимости).
	Повышение активности АСТ, АЛТ или уровня общего билирубина 3 или 4 степени тяжести	Отменить терапию без возобновления
Иммуноопосредованные нефрит и почечная дисфункция	Повышение уровня креатинина 2 или 3 степени тяжести	Приостановить терапию до возвращения уровня креатинина к исходному уровню и купирования нежелательных реакций на фоне терапии глюкокортикостероидами.
	Повышение уровня креатинина 4 степени тяжести	Отменить терапию без возобновления

Иммуноопосредованная эндокринопатия	Симптоматическая эндокринопатия 2 или 3 степени тяжести (включая гипотиреоз, гипертиреоз, гипофизит). Недостаточность коры надпочечников 2 степени тяжести. Диабет 3 степени тяжести.	Приостановить терапию до исчезновения симптомов и купирования нежелательных реакций глюкокортикостероидами (в случае необходимости снятия симптомов острого воспаления). Лечение должно быть продолжено в присутствии гормонозаместительной терапии до появления симптомов нежелательных реакций.
	Симптоматическая эндокринопатия 4 степени тяжести (включая гипотиреоз, гипертиреоз, гипофизит) Недостаточность коры надпочечников 3 и 4 степени тяжести Диабет 4 степени тяжести	Отменить терапию без возобновления
Иммуноопосредованные кожные реакции	Сыпь 3 степени тяжести	Приостановить терапию до исчезновения симптомов и купирования нежелательных реакций на фоне терапии глюкокортикостероидами.
	Сыпь 4 степени тяжести	Отменить терапию без возобновления
	Синдром Стивенса- Джонсона или токсический эпидермальный некролиз	Отменить терапию без возобновления
Иммуноопосредованный миокардит	Миокардит 2 степени тяжести	Приостановить прием препарата (препаратов) до купирования симптомов и завершения лечения глюкокортикостероидами ^b .
	Миокардит 3, 4 степени тяжести	Отмена препарата (препаратов) без возобновления.
Прочие иммуноопосредованные нежелательные реакции	Нежелательные реакции 3 степени тяжести (впервые выявленные)	Приостановить терапию

	4 степень тяжести (или повторные случаи 3 степени тяжести). Сохранение нежелательных реакций 2 или 3 степени тяжести несмотря на приостановку лечения. Невозможность снижения суточной дозы глюкокортикостероидов до эквивалентной 10 мг преднизона.	Отменить терапию без возобновления
--	--	------------------------------------

ПРИМЕЧАНИЕ:

Степень токсичности соответствует общей терминологии критериев нежелательных явлений Национального института рака, Версия 4.0 (NCI-CTCAE v4).

^b - Безопасность возобновления терапии ипилимумабом в комбинации с ниволумабом у пациентов с ранее выявленным иммуноопосредованным миокардитом не установлена.

При применении препарата Ервой в комбинации с ниволумабом в случае приостановки применения одного из препаратов необходимо приостановить применение и другого препарата. Возобновление терапии как препаратом Ервой в комбинации с ниволумабом, так и монотерапии ниволумабом возможно на основании оценки состояния отдельного пациента.

Особые группы пациентов

Нарушение функции почек

Безопасность и эффективность препарата Ервой у пациентов с нарушениями функции почек не изучена. На основании данных по фармакокинетике коррекции дозы препарата при легкой и средней степени тяжести нарушения функции почек не требуется.

Нарушение функции печени

Безопасность и эффективность препарата Ервой у пациентов с нарушением функции печени не изучалась.

При печеночной недостаточности легкой степени коррекции дозы не требуется.

Следует соблюдать осторожность при применении препарата у пациентов с активностью «печеночных» трансаминаз, в 5 и более раз превышающей верхнюю границу нормы, и общего билирубина более, чем в 3 раза превышающего верхнюю границу нормы.

Пациенты пожилого возраста

В целом не наблюдалось различий в эффективности и безопасности применения препарата у пациентов старше 65 лет и у лиц более молодого возраста. Коррекции дозы препарата у пожилых людей не требуется.

Дети

Режим дозирования у детей от 12 лет до 18 лет по показанию неоперабельная или метастатическая меланома, такой же как у взрослых.

Препарат Ервой не следует применять у детей в возрасте до 12 лет по показанию неоперабельная или метастатическая меланома в связи с тем, что эффективность и безопасность не определены.

По остальным показаниям у детей в возрасте до 18 лет препарат Ервой не применяется.

Способ применения

Препарат Ервой предназначен для внутривенного введения. Рекомендуемое время инфузии составляет 30 минут.

Препарат Ервой нельзя вводить в виде быстрой внутривенной инъекции или в виде болюсной инъекции.

При проведении комбинированной терапии с ниволумабом, ниволумаб следует вводить первым. Инфузия препарата Ервой проводится в тот же день после завершения инфузии ниволумаба. Для каждой инфузии используют отдельные флаконы/системы для инфузий и фильтры.

При назначении в сочетании с химиотерапией при НМРЛ во время первых двух циклов лечения после введения ниволумаба с препаратом Ервой последующие инфузии химиотерапии проводятся в тот же день.

После введения каждой дозы препарата Ервой необходимо промыть инфузионную систему стерильным 0,9% изотоническим раствором натрия хлорида для инфузий или стерильным 5% раствором глюкозы для инфузий.

Инструкции по приготовлению раствора для инфузий перед применением см. в разделе 6.6.

4.3. Противопоказания

- Гиперчувствительность к ипилимумабу или к любому из вспомогательных веществ, перечисленных в разделе 6.1.
- Беременность и период грудного вскармливания.

4.4. Особые указания и меры предосторожности при применении

- Тяжелые аутоиммунные заболевания в активной стадии, при которых дальнейшая активация иммунной системы может представлять потенциальную угрозу жизни;
- Нарушение функции печени (активность печеночных трансаминаз в 5 раз или более превышает верхнюю границу нормы; концентрация билирубина более, чем в 3 раза превышает верхнюю границу нормы).

Отдельные группы пациентов

Пациенты с меланомой глаза, первичной меланомой ЦНС, активными метастазами в головной мозг, пациенты, инфицированные вирусом иммунодефицита человека (ВИЧ), гепатитом В и С, а также пациенты с исходным функциональным статусом по шкале ECOG >1 и меланомой слизистых оболочек были исключены из всех регистрационных исследований ипилимумаба.

Пациенты без метастазов в печени с исходной концентрацией АСТ в 2,5 раза превышающей верхнюю границу нормы, пациенты с метастазами в печени с исходной концентрацией АСТ в 5 раз превышающей верхнюю границу нормы, и пациенты с уровнем общего билирубина в 3 раза превышающим верхнюю границу нормы, были также исключены из исследований.

Из-за отсутствия данных ипилимумаб следует применять с осторожностью у данных групп пациентов после тщательной оценки соотношения польза-риск, основанной на индивидуальных показателях.

Ипилимумаб в комбинации с ниволумабом

Перед началом терапии ипилимумабом в комбинации с ниволумабом следует обратиться к ОХЛП ниволумаба. Для получения дополнительной информации об особых указаниях и мерах предосторожности, связанных с терапией ниволумабом, следует обратиться к ОХЛП ниволумаба. Большая часть нежелательных реакций, связанных с реакцией со стороны иммунной системы, при должном лечении, включая применение кортикостероидов и модификацию лечения, разрешились или состояние, вызванное ими, улучшилось.

При комбинированной терапии ипилимумаба с ниволумабом отмечались побочные эффекты со стороны сердечно-сосудистой и дыхательной систем, включая легочную эмболию.

Необходим постоянный мониторинг пациентов на предмет возникновения побочных эффектов со стороны сердечно-сосудистой и дыхательной систем, а также за клиническими признаками, симптомами и лабораторными показателями, указывающими на нарушения электролитного баланса и обезвоживание до и во время лечения. Терапию ипилимумабом в комбинации с ниволумабом следует прекратить при развитии опасных для жизни или рецидивирующих тяжелых сердечных и легочных побочных реакций.

Пациенты должны находиться под непрерывным контролем (как минимум 5 месяцев после введения последней дозы), так как нежелательные реакции, обусловленные воздействием препарата Ервой или ниволумаба, могут развиваться в любой момент во время применения или после отмены терапии.

Иммуноопосредованные реакции

Препарат Ервой может вызывать тяжелые, в том числе с летальным исходом, побочные реакции, обусловленные влиянием на иммунную систему и специфическим механизмом его действия. Побочные реакции, обусловленные воздействием на иммунную систему, могут затрагивать желудочно-кишечный тракт, печень, кожу, нервную систему, органы эндокринной системы и другие системы органов. Они могут быть тяжелыми или жизнеугрожающими и развиваются обычно во время индукционной терапии, однако отмечены также случаи их появления спустя месяцы после введения последней дозы препарата.

При подозрении на развитие иммуноопосредованной нежелательной реакции должна быть проведена адекватная оценка для подтверждения или исключения иной этиологии. Основываясь на тяжести нежелательной реакции, применение препарата Ервой в комбинации с ниволумабом должно быть прекращено с назначением глюкокортикостероидов.

В случае проведения иммуносупрессивной терапии глюкокортикостероидами, предназначенной для устранения нежелательных реакций, после улучшения состояния снижение дозы глюкокортикостероидов проводят медленно, в течение, по меньшей мере, 1 месяца. Быстрое снижение дозы может привести к ухудшению тяжести или рецидиву нежелательных реакций. Иммуносупрессивная терапия препаратами, отличными от глюкокортикостероидов, назначается в случае наступления ухудшения или отсутствия улучшения при применении глюкокортикостероидов.

Применение препарата Ервой в комбинации с ниволумабом следует прекратить во время получения пациентом иммуносупрессивной дозы глюкокортикостероидов или проведения другой иммуносупрессивной терапии.

Для предотвращения оппортунистических инфекций у пациентов, получающих иммунодепрессанты, следует использовать профилактические антибиотики.

Применение ипилимумаба в комбинации с ниволумабом необходимо прекратить в случае развития любой тяжелой повторяющейся побочной реакции, связанной с иммунной системой, а также при любой опасной для жизни побочной реакции, связанной с иммунной системой.

Иммуноопосредованные побочные реакции со стороны желудочно-кишечного тракта

Необходимо тщательное наблюдение за пациентами с целью выявления симптомов, которые могут указывать на иммуноопосредованный колит или перфорацию органов желудочно-кишечного тракта (диарея, повышение количества дефекаций, абдоминальные боли, примесь крови в кале, с повышением или без повышения температуры). Пациенты, у которых появились диарея или колит после введения препарата, должны быть подвергнуты тщательному мониторингу. Следует исключить инфекционную или другую этиологию данных симптомов. В клинических исследованиях иммуноопосредованный колит проявлялся воспалением слизистой с изъязвлениями или без них и инфильтрацией лимфоцитами и нейтрофилами.

Сообщалось о цитомегаловирусной (ЦМВ) инфекции/реактивации у пациентов с кортикостероид-резистентным иммуноопосредованным колитом. Дифференциальную диагностику при инфекциях желудочно-кишечного тракта (включая ЦМВ, другую вирусную этиологию, культуру *Clostridium difficile*, яйца гельминтов и паразиты) следует проводить при всех случаях развития диареи или колита, чтобы исключить инфекционную или другую альтернативную этиологию.

Методы коррекции диареи и колита определяются тяжестью данных побочных эффектов. У пациентов с проявлениями диареи от легкой до средней степени (до 6 раз в сутки) и подозрением на колит (абдоминальные боли, кровянистый стул) от легкой до средней степени лечение препаратом Ервой может быть продолжено. Рекомендуются симптоматическая терапия (лоперамид, введение жидкости) и тщательный контроль состояния пациентов. Если симптомы от легкой до средней степени возобновляются или сохраняются в течение 5-7 суток, запланированную дозу препарата Ервой не вводят и назначают глюкокортикостероиды для приема внутрь в дозе 1 мг/кг в сутки (преднизолон или аналогичный препарат). При улучшении

состояния пациента (степень 0-1 или до исходного уровня) можно возобновить терапию препаратом Ервой.

Назначение альтернативной иммуносупрессивной терапии к глюкокортикостероидам или замена текущей иммуносупрессивной терапии следует рассматривать в случае резистентного к глюкокортикостероидам иммунноопосредованного колита, если исключены другие его причины (включая ЦМВ инфекцию/реактивацию, подтвержденную методом ПЦР, а также другие вирусные, бактериальные или паразитарные инвазии).

Препарат Ервой в виде монотерапии

В клинических исследованиях препарата Ервой иммунноопосредованные серьезные побочные реакции со стороны желудочно-кишечного тракта (степень 3-5), иногда с летальным исходом, отмечались в среднем спустя 8 недель (медиана, разброс 5-13 недель) после начала терапии. Также были отмечены случаи летального исхода ввиду желудочно-кишечной перфорации. При применении специально разработанных методов коррекции улучшение (не менее чем до степени 1 или до исходного уровня) наступало у 90 % пациентов в среднем через 4 недели (медиана, разброс 0,6-22 недели).

Лечение препаратом Ервой прекращают без возобновления у пациентов с тяжелыми (степень 3 или 4) диареей или колитом, которым немедленно назначают терапию высокими дозами глюкокортикостероидов внутривенно (в клинических исследованиях использовался метилпреднизолон в дозе 2 мг/кг/сутки). При контроле над диареей и другими симптомами начинают медленное снижение дозы глюкокортикостероидов в течение по меньшей мере 1 месяца. В клинических исследованиях быстрое снижение дозы (за периоды менее 1 месяца) привело к рецидиву диареи или колита у некоторых пациентов. Необходимо убедиться в отсутствии у пациента желудочно-кишечной перфорации или перитонита.

Если диарея или колит сохраняются, несмотря на применение глюкокортикостероидов, следует рассмотреть возможность применения альтернативной иммуносупрессивной терапии. В клинических исследованиях в таких случаях назначали однократное введение инфликсимаба в дозе 5 мг/кг при отсутствии противопоказаний к его применению. При подозрении на желудочно-кишечную перфорацию или сепсис инфликсимаб применять нельзя.

Иммунноопосредованный колит

Препарат Ервой в комбинации с ниволумабом

При терапии препаратом Ервой в комбинации с ниволумабом были отмечены случаи тяжелой диареи или колита. Пациенты должны наблюдаться на наличие признаков диареи и дополнительных симптомов колита, таких как боль в животе, слизь или кровь в стуле. Инфекции и связанные с ними симптомы должны быть исключены.

При 4 степени тяжести диареи или колита применение препарата Ервой в комбинации с ниволумабом следует отменить окончательно и начать прием глюкокортикостероидов в дозе, эквивалентной 1-2 мг/кг/день метилпреднизолона.

При 3 степени тяжести диареи применение ипилимумаба в комбинации с ниволумабом следует отменить окончательно и начать прием глюкокортикостероидов в дозе, эквивалентной 1-2 мг/кг/день метилпреднизолона.

При 2 степени тяжести диареи или колита применение препарата Ервой в комбинации с ниволумабом следует приостановить. Персистирующую диарею или колит следует устранять при помощи введения глюкокортикостероидов в дозе, эквивалентной 0,5 - 1 мг/кг/день метилпреднизолона. При наступлении улучшения применение препарата Ервой в комбинации с ниволумабом может быть продолжено после медленного снижения дозы глюкокортикостероидов. В случае наступления ухудшения или отсутствия улучшения, которые продолжаются несмотря на прием глюкокортикостероидов, дозу глюкокортикостероидов следует увеличить до эквивалентной 1 - 2 мг/кг/день метилпреднизолона, и применение ипилимумаба в комбинации с ниволумабом должно быть отменено без возобновления.

Иммуноопосредованный пневмонит

Препарат Ервой в комбинации с ниволумабом

При терапии препаратом Ервой в комбинации с ниволумабом были отмечены случаи тяжелого пневмонита или интерстициального заболевания легких, включая случаи с летальным исходом. Пациенты должны наблюдаться на наличие признаков и симптомов пневмонита, таких как рентгенографические изменения (например, затемнение по типу матового стекла, очаги воспаления), одышка и гипоксия. Инфекции и связанные с заболеванием симптомы должны быть исключены.

При 3 или 4 степени тяжести пневмонита применение препарата Ервой в комбинации с ниволумабом следует отменить без возобновления и начать прием глюкокортикостероидов в дозе, эквивалентной 2-4 мг/кг/день метилпреднизолона.

При 2 степени тяжести (симптоматической) пневмонии применение препарата Ервой в комбинации с ниволумабом следует приостановить и начать прием глюкокортикостероидов в дозе, эквивалентной 1 мг/кг/день метилпреднизолона. При наступлении улучшения применение препарата Ервой в комбинации с ниволумабом может быть продолжено после медленного снижения дозы глюкокортикостероидов. В случае наступления ухудшения или отсутствия улучшения, которые продолжаются несмотря на прием глюкокортикостероидов, дозу глюкокортикостероидов следует увеличить до эквивалентной 2-4 мг/кг/день метилпреднизолона, и применение ипилимумаба в комбинации с ниволумабом должно быть отменено без возобновления.

Гепатотоксичность, вызванная иммуноопосредованными побочными реакциями

Препарат Ервой в виде монотерапии

В клинических исследованиях препарата Ервой серьезные побочные реакции со стороны печени (степень 2-5), в том числе летальная печеночная недостаточность, отмечались спустя 3-9 недель после начала терапии. При применении специально разработанных методов коррекции отклонения исчезали или уменьшались через 0,7- 2 недели.

Следует определять активность «печеночных» трансаминаз и концентрацию билирубина перед каждым введением препарата Ервой. Нарушение функции печени может протекать бессимптомно. Если у пациента выявлены повышение активности аланинаминотрансферазы (АЛТ) и аспартатаминотрансферазы (АСТ) или концентрации общего билирубина, следует исключить такие причины гепатотоксичности, как наличие инфекционного заболевания, прогрессирование онкологического заболевания или сопутствующую терапию и контролировать функцию печени до улучшения показателей печеночных трансаминаз и билирубина. Биопсия печени у пациентов с иммуноопосредованной гепатотоксичностью показала признаки острого воспаления (нейтрофилы, лимфоциты и макрофаги).

У пациентов с активностью трансаминаз степени 2 или повышенной концентрацией общего билирубина, запланированную последующую дозу препарата Ервой не вводят, осуществляя контроль функции печени до разрешения показателей. После наступления улучшения лечение препаратом Ервой может быть возобновлено.

Если у пациента определяется активность АСТ или АЛТ степени 3 или 4 или повышенная концентрация билирубина, существует подозрение на связь данных изменений с применением препарата Ервой, терапию прекращают без возобновления и немедленно назначают пациенту лечение высокими дозами глюкокортикостероидов (например, метилпреднизолон в дозе 2

мг/кг/сутки или аналогичный препарат) внутривенно. Функцию печени мониторировать вплоть до ее нормализации. Как только происходит разрешение симптомов и наблюдается устойчивое улучшение показателей функции печени (или возвращение к исходному уровню), начинают медленное снижение дозы глюкокортикостероидов в течение по меньшей мере 1 месяца. Если в период снижения дозы наблюдается ухудшение функции печени, дозу глюкокортикостероидов снова повышают с последующим медленным постепенным снижением.

Если значительные нарушения функции печени сохраняются несмотря на применение глюкокортикостероидов, следует рассмотреть вопрос о дополнительном назначении альтернативной иммуносупрессивной терапии. В клинических исследованиях в таких случаях назначали микофенолата мофетил.

У пациентов, получающих лечение препаратом Ервой в дозах более высоких, чем рекомендованные, в комбинации с дакарбазином иммуноопосредованная гепатотоксичность наблюдалась чаще, чем у пациентов, получавших монотерапию препаратом Ервой в дозе 3 мг/кг.

Препарат Ервой в комбинации с ниволумабом

При терапии препаратом Ервой в комбинации с ниволумабом были отмечены случаи тяжелого гепатита. Пациенты должны наблюдаться на наличие признаков и симптомов гепатита, таких как повышение уровня трансаминаз и общего билирубина. Инфекции и связанные с заболеванием симптомы должны быть исключены.

При 3 или 4 степени тяжести повышения уровня трансаминаз и общего билирубина применение препарата Ервой в комбинации с ниволумабом следует отменить без возобновления и начать прием глюкокортикостероидов в дозе, эквивалентной 1 - 2 мг/кг/день метилпреднизолона.

При 2 степени тяжести повышения уровня трансаминаз и общего билирубина применение препарата Ервой в комбинации с ниволумабом следует приостановить. Персистирующий подъем уровня этих лабораторных показателей должен быть устранен при помощи введения глюкокортикостероидов в дозе, эквивалентной 0,5 – 1 мг/кг/день метилпреднизолона. При наступлении улучшения применение ипилимумаба в комбинации с ниволумабом может быть продолжено после медленного снижения дозы глюкокортикостероидов. В случае наступления ухудшения или отсутствия улучшения, которые продолжаются несмотря на прием

глюкокортикостероидов, дозу глюкокортикостероидов следует увеличить до эквивалентной 1 - 2 мг/кг/день метилпреднизолона, и применение ипилимумаба в комбинации с ниволумабом должно быть отменено без возобновления.

Иммуноопосредованные побочные реакции со стороны кожи

Препарат Ервой или препарат Ервой в комбинации с ниволумабом следует назначать с осторожностью у пациентов, у которых ранее отмечались тяжелые или жизнеугрожающие нежелательные кожные реакции при лечении иными иммуностимулирующими противоопухолевыми препаратами.

Препарат Ервой в виде монотерапии

В клинических исследованиях препарата Ервой серьезные побочные реакции со стороны кожи (степень 2-5), отмечались в среднем спустя 3 недели (медиана, разброс 0,9-16 недель) после начала терапии. В клинических исследованиях отмечены случаи синдрома Стивенса-Джонсона или летального токсического эпидермального некроза. При применении специально разработанных методов коррекции в большинстве случаев (87%) через 5 недель (медиана, разброс 0,6-29 недель) наблюдалось улучшение с исчезновением симптомов или возвращением их к исходному уровню.

Если при лечении препаратом Ервой у пациента появляются иммуноопосредованные побочные реакции в виде кожных высыпаний и зуда, меры их коррекции зависят от степени тяжести данных побочных реакций. У пациентов с кожными реакциями от легких до средней степени (степень 1-2) лечение препаратом Ервой не отменяют. Рекомендуется симптоматическая терапия (антигистаминные препараты). Если кожная сыпь или зуд от легкой до средней степени сохраняются в течение 1-2 недель и не поддаются лечению местными глюкокортикостероидами, следует начать терапию глюкокортикостероидами для приема внутрь (например, преднизолон или аналогичный препарат в дозе 1 мг/кг внутрь, один раз в сутки).

Пациентам с тяжелыми (степень 3) кожными реакциями запланированную последующую дозу препарата Ервой не вводят. При улучшении состояния пациента (степень побочной реакции 1 или полное исчезновение симптомов) можно возобновить терапию препаратом Ервой.

Лечение препаратом Ервой прекращают без возобновления у пациентов с кожной сыпью степени 4 (включая синдром Стивенса-Джонсона и токсический эпидермальный некролиз) или кожным зудом степени 3, которым немедленно назначают терапию высокими дозами глюкокортикостероидов (например, метилпреднизолон в дозе 2 мг/кг/сутки) внутривенно. При

улучшении состояния пациента начинают медленное снижение дозы глюкокортикостероидов в течение по меньшей мере 1 месяца.

Препарат Ервой в комбинации с ниволумабом

При терапии препаратом Ервой в комбинации с ниволумабом были отмечены случаи тяжелой формы сыпи. Применение ипилимумаба в комбинации с ниволумабом следует приостановить при сыпи 3 степени тяжести и отменить без восстановления при 4 степени тяжести. При сыпи тяжелой степени назначается лечение глюкокортикостероидами в дозе, эквивалентной 1 – 2 мг/кг/день метилпреднизолона.

Наблюдались редкие случаи синдрома Стивенса–Джонсона и токсического эпидермального некролиза, некоторые из них со смертельным исходом. При возникновении симптомов или признаков синдрома Стивенса–Джонсона и токсического эпидермального некролиза, применение ипилимумаба в комбинации с ниволумабом следует прекратить, а пациента необходимо перевести в специализированное отделение для мониторинга состояния и лечения. При подтвержденном синдроме Стивенса–Джонсона и токсическом эпидермальном некролизе, пациенту рекомендуется полное прекращение применения ипилимумаба в комбинации с ниволумабом.

Иммуноопосредованные побочные реакции со стороны нервной системы

Препарат Ервой в виде монотерапии

В клинических исследованиях препарата Ервой отмечались серьезные неврологические побочные реакции: синдром Гийена-Барре (в том числе с летальным исходом), миастения гравис, мышечная слабость, сенсорная нейропатия.

При моторной нейропатии неясной этиологии, мышечной слабости или сенсорной нейропатии, продолжающихся более 4-х суток, следует исключить причины невоспалительного характера (прогрессирование онкологического заболевания, инфекции, метаболический синдром, сопутствующая терапия лекарственными препаратами). У пациентов с нейропатией средней степени (степень 2, моторная и сенсорная или только моторная), возможно, связанной с применением препарата Ервой, введение препарата приостанавливают. При разрешении неврологических симптомов до исходного уровня можно возобновить терапию препаратом Ервой.

Лечение препаратом Ервой прекращают без возобновления у пациентов с тяжелой сенсорной нейропатией (степень 3-4) при подозрении на ее связь с препаратом Ервой. Пациентам

назначают терапию в соответствии с установленными методами лечения сенсорной нейропатии, а также немедленно начинают внутривенное введение глюкокортикостероидов (например, метилпреднизолон в дозе 2 мг/кг/сутки).

Прогрессирование моторной нейропатии следует рассматривать в качестве иммуноопосредованной побочной реакции и применять соответствующие меры коррекции. Лечение препаратом Ервой отменяют без возобновления у пациентов с тяжелой (степень 3-4) двигательной нейропатией вне зависимости от причин ее развития.

Иммуноопосредованный энцефалит

Иммуноопосредованный энцефалит может возникать при терапии препаратом Ервой. Диагностика пациентов с неврологическими симптомами может включать, но не ограничиваться, консультацию с неврологом, МРТ головного мозга и люмбальную пункцию. Следует приостановить терапию препаратом Ервой у пациентов с впервые возникшими неврологическими симптомами умеренной и тяжелой степени и провести соответствующую оценку, чтобы исключить инфекционную или иную этиологию. Если иная этиология исключена, назначают глюкокортикостероиды в дозе, эквивалентной 1-2 мг/кг/день преднизолона для пациентов с иммуноопосредованным энцефалитом с дальнейшим постепенным снижением дозы глюкокортикостероидов. Необходимо полностью отменить прием препарата Ервой у пациентов с иммуноопосредованным энцефалитом.

Иммуноопосредованные нефрит и почечная дисфункция

Препарат Ервой в комбинации с ниволумабом

При терапии препаратом Ервой в комбинации с ниволумабом были отмечены случаи тяжелого нефрита и почечной дисфункции, поэтому пациенты должны наблюдаться на наличие их признаков и симптомов. У большинства пациентов отмечено бессимптомное повышение сывороточного креатинина. Должна быть исключена этиология, связанная с заболеванием.

При 4 степени тяжести повышения уровня сывороточного креатинина применение препарата Ервой в комбинации с ниволумабом следует отменить окончательно и начать прием глюкокортикостероидов в дозе, эквивалентной 1 - 2 мг/кг/день метилпреднизолона.

При 2 или 3 степени тяжести повышения уровня сывороточного креатинина применение препарата Ервой в комбинации с ниволумабом следует приостановить и начать прием глюкокортикостероидов в дозе, эквивалентной 0,5 – 1 мг/кг/день метилпреднизолона. При наступлении улучшения применение ипилимумаба в комбинации с ниволумабом может быть

продолжено после медленного снижения дозы глюкокортикостероидов. В случае наступления ухудшения или отсутствия улучшения, которые продолжаются несмотря на прием глюкокортикостероидов, дозу глюкокортикостероидов следует увеличить до эквивалентной 1 – 2 мг/кг/день метилпреднизолона и применение ипилимумаба в комбинации с ниволумабом должно быть отменено без возобновления.

Иммуноопосредованные побочные реакции со стороны эндокринной системы

Препарат Ервой в виде монотерапии

Препарат Ервой может вызывать воспаление органов внутренней секреции, нарушение их функции: гипопизит, гипопитуитаризм, недостаточность коры надпочечников, гипотиреоз. У пациентов могут наблюдаться неспецифические симптомы, которые могут напоминать другие заболевания, такие как метастазы в мозг или проявления основного заболевания. Основными симптомами являются головная боль и усталость. Могут отмечаться также нарушения полей зрения, изменения поведения, нарушение электролитного баланса, снижение артериального давления. Следует исключить симпат-адреналовый криз как причину появления этих симптомов. В клинических исследованиях препарата Ервой случаи иммуноопосредованной от средней степени до тяжелой эндокринопатии (степень 2-4) отмечались спустя 7-20 недель после начала лечения. Обычно в таких случаях состояние пациента удавалось корректировать при помощи иммунодепрессантов и заместительной гормонотерапии.

При появлении любых признаков симпат-адреналового криза (тяжелое обезвоживание, снижение артериального давления или шок) рекомендуется немедленное внутривенное введение глюкокортикостероидов с минералокортикоидной активностью. Следует установить наличие или отсутствие у пациента сепсиса или инфекций. Если есть признаки недостаточности надпочечников, но пациент не находится в состоянии симпат-адреналового криза, необходимо провести обследование пациента. Если результаты обследования (сканирование гипофиза или лабораторные тесты) выявили нарушение эндокринной функции, для подавления воспаления в соответствующей железе следует назначить короткий курс лечения высокими дозами глюкокортикостероидов (например, дексаметазон в дозе 4 мг каждые 6 часов). При этом запланированное введение дозы препарата Ервой следует отменить. Неизвестно, способствует ли лечение глюкокортикостероидами восстановлению функции эндокринной железы. Следует также начать заместительную гормонотерапию, при необходимости – длительную.

При улучшении клинической симптоматики или результатов лабораторных тестов пациента лечение препаратом Ервой можно возобновить, при этом снижение дозы глюкокортикостероидов проводят медленно и постепенно как минимум в течение 1 месяца.

Препарат Ервой в комбинации с ниволумабом

При терапии препаратом Ервой в комбинации с ниволумабом были отмечены случаи тяжелой эндокринопатии, включая гипотиреоз, гипертиреоз, недостаточность коры надпочечников (включая вторичную недостаточность коры надпочечников), гипопизит (включая гипопитуитаризм), сахарный диабет и диабетический кетоацидоз.

Пациенты должны наблюдаться на наличие признаков и симптомов эндокринопатий и изменения функции щитовидной железы (в начале лечения, периодически во время лечения и основываясь на клинической оценке). У пациентов может отмечаться усталость, головная боль, изменение психического состояния, боль в животе, необычный ритм работы кишечника и гипотензия или неспецифические симптомы, которые могут иметь сходство с другими состояниями, такими как метастазы в головной мозг или сопутствующие заболевания. В случае отсутствия выявления иной этиологии, признаки и симптомы эндокринопатий должны считаться иммуноопосредованными.

При симптоматическом гипотиреозе применение препарата Ервой в комбинации с ниволумабом следует приостановить и, в случае необходимости, провести заместительную терапию гормонами щитовидной железы. При симптоматическом гипертиреозе применение препарата Ервой в комбинации с ниволумабом следует приостановить и, в случае необходимости, провести терапию антигипертиреоидными препаратами. В случае острого тиреоидита должны назначаться глюкокортикостероиды в дозе, эквивалентной 1 – 2 мг/кг/день метилпреднизолона. При наступлении улучшения применение препарата Ервой в комбинации с ниволумабом может быть продолжено после медленного снижения дозы глюкокортикостероидов. Необходимо продолжать наблюдение за функцией щитовидной железы для контроля адекватности проводимой заместительной гормональной терапии гормонами щитовидной железы. При развитии жизнеугрожающего гипертиреоза и гипотиреоза применение препарата Ервой в комбинации с ипилимумабом должно быть отменено.

При симптоматической недостаточности коры надпочечников 2 степени применение ипилимумаба в комбинации с ниволумабом следует приостановить и, в случае необходимости, провести физиологическое замещение глюкокортикостероидов. При тяжелой (степень 3) или

жизнеугрожающей (степень 4) недостаточности коры надпочечников применение ипилимумаба в комбинации с ниволумабом следует отменить окончательно. Необходимо продолжать наблюдение за функцией надпочечников и уровнем гормонов для контроля адекватности проводимой заместительной терапии глюкокортикостероидами.

При симптоматическом гипопизите 2 - 3 степени применение препарата Ервой в комбинации с ниволумабом следует приостановить и провести, в случае необходимости, гормонозаместительную терапию. В случае острого гипопизита назначаются глюкокортикостероиды в дозе, эквивалентной 1 – 2 мг/кг/день метилпреднизолона. При наступлении улучшения применение препарата Ервой в комбинации с ниволумабом может быть продолжено после медленного снижения дозы глюкокортикостероидов. При жизнеугрожающем гипопизите 4 степени терапия ипилимумабом в комбинации с ниволумабом должна быть отменена окончательно. Необходимо продолжать наблюдение за функцией гипофиза и уровнем гормонов для контроля адекватности проводимой гормонозаместительной терапии.

При симптоматическом диабете применение ипилимумаба в комбинации с ниволумабом следует приостановить и провести, в случае необходимости, заместительную терапию инсулином. Необходимо контролировать уровень сахара в крови для контроля адекватности проводимой заместительной терапии инсулином. При развитии жизнеугрожающего диабета применение препарата Ервой в комбинации с ниволумабом должно быть отменено.

Другие побочные реакции, вызванные влиянием препарата на иммунную систему

Препарат Ервой в виде монотерапии

В клинических исследованиях препарата Ервой отмечались следующие побочные реакции, которые могут быть опосредованы влиянием препарата на иммунную систему: увеит, эозинофилия, повышение активности липаз, гломерулонефрит. Дополнительно были отмечены: воспаление радужной оболочки глаза, гемолитическая анемия, повышение активности амилазы и пневмония. В пострегистрационных исследованиях отмечались случаи синдрома Фогта-Коянаги-Харада.

У пациентов, которые получают антитела, блокирующие рецептор CTLA-4, либо до, либо после аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток, может развиваться серьезная реакция «трансплантат против хозяина» (РТПХ), в том числе с летальным исходом. Необходим тщательный мониторинг пациентов для выявления РТПХ. У таких пациентов

необходимо оценить соотношение пользы и рисков терапии антителами, блокирующими рецептор CTLA-4.

Если эти побочные реакции выражены в тяжелой степени (степень 3-4), может потребоваться немедленное применение глюкокортикостероидов в высоких дозах и отмена препарата Ервой. При развитии у пациента на фоне лечения препаратом Ервой увеита, воспаления радужной оболочки глаза или эписклерита показано применение местных глюкокортикостероидов в виде глазных капель.

Во время пострегистрационного применения антитела, блокирующего рецепторы CTLA-4, было зафиксировано отторжение трансплантата паренхиматозного органа. Терапия ипилимумабом может увеличить риск отторжения у реципиентов трансплантатов паренхиматозных органов.

Препарат Ервой в комбинации с ниволумабом

Следующие иммуноопосредованные нежелательные реакции были отмечены у менее 1% пациентов, получавших лечение препаратом Ервой в комбинации с ниволумабом во время проведения клинических исследований: миокардит, рабдомиолиз, миозит, увеит, воспаление радужной оболочки глаза, панкреатит, аутоиммунная нейропатия (включая парез лицевого и отводящего нервов), демиелинизация, ревматическая полимиалгия, синдром Гийена-Барре, гипопитуитаризм, синдром системного воспалительного ответа, гастрит, дуоденит, саркоидоз, гистиоцитарный некротический лимфаденит (лимфаденит Кикучи), нарушение координации движений, васкулит, гипопластическая анемия, перикардит, миастенический синдром.

Во время терапии препаратом Ервой в комбинации с ниволумабом были отмечены случаи развития синдрома Фогта-Коянаги-Харада.

При подозрении на иммуноопосредованные нежелательные реакции должна быть проведена адекватная оценка для подтверждения их этиологии или исключения иных причин их появления. Исходя из тяжести нежелательной реакции, применение препарата Ервой в комбинации с ниволумабом следует прекратить и начать терапию глюкокортикостероидами. При наступлении улучшения прием ипилимумаба в комбинации с ниволумабом может быть продолжен после медленного снижения дозы глюкокортикостероидов. Препарат Ервой в комбинации с ниволумабом должен быть отменен без возобновления при проявлении любых рецидивирующих тяжелых иммуноопосредованных нежелательных реакций и любых жизнеугрожающих иммуноопосредованных нежелательных реакций.

При применении препарата Ервой в комбинации с ниволумабом отмечались случаи миотоксичности (миозит, миокардит, рабдомиолиз), некоторые со смертельным исходом.

Редкие случаи миотоксичности (миозит, миокардит, рабдомиолиз), некоторые со смертельным исходом, отмечались при применении ипилимумаба в комбинации с ниволумабом. В случае развития признаков и симптомов миотоксичности необходимо осуществлять тщательный мониторинг пациентов, а также незамедлительно направить их на дополнительное обследование и лечение к соответствующему специалисту. В зависимости от тяжести миотоксичности применение ипилимумаба в комбинации с ниволумабом должно быть приостановлено или прекращено (см. также раздел 4.2) и назначено соответствующее лечение. Ввиду того, что в некоторых случаях миокардит может протекать бессимптомно, диагностика миокардита требует высокого индекса клинического подозрения. В связи с этим, пациенты с сердечными или сердечно-легочными симптомами должны пройти неотложное диагностическое обследование для оценки наличия миокардита при тщательном мониторинге. Тропонин является чувствительным, но не диагностическим маркером миокардита. При подозрении на миокардит безотлагательно начинают лечение высокими дозами глюкокортикостероидов (преднизолоном в дозе 1-2 мг/кг/день или метилпреднизолоном в дозе 1-2 мг/кг/день), и проводят срочную консультацию кардиолога с диагностическим обследованием, включающим электрокардиографию, тропонин и эхокардиографию. Исходя из заключения кардиолога, может потребоваться дополнительное исследование, включающее кардиальную магнитную резонансную томографию. В случае постановки диагноза применение препарата Ервой в комбинации с ниволумабом должно быть приостановлено. При миокардите 3 и 4 степени тяжести применение препарата Ервой в комбинации с ниволумабом должно быть прекращено (см. также разделе 4.2).

Инфузионные реакции

Препарат Ервой может вызывать тяжелые инфузионные реакции. В случае развития тяжелой инфузионной реакции инфузию ипилимумаба или ипилимумаба в комбинации с ниволумабом следует прекратить и назначить соответствующее медикаментозное лечение. Пациенты с легкой или средней степенью инфузионной реакции могут продолжить лечение ипилимумабом или ипилимумабом в комбинации с ниволумабом с условием тщательного наблюдения за состоянием пациента. Можно рассмотреть вопрос о премедикации антигистаминными и жаропонижающими препаратами.

Особые группы пациентов

Пациенты с меланомой глаза, первичной меланомой центральной нервной системы (ЦНС) и активными метастазами в мозг не были включены в основное клиническое исследование препарата Ервой.

В клинических исследованиях также не участвовали пациенты с аутоиммунными заболеваниями в анамнезе (кроме витилиго и компенсированных эндокринных заболеваний с недостаточностью функции, например, гипотиреоз), в том числе пациенты, которым необходима системная терапия иммунодепрессантами по поводу имеющегося аутоиммунного заболевания или по поводу трансплантации органа. Следует избегать применения препарата Ервой у пациентов с тяжелыми аутоиммунными заболеваниями в активной фазе, так как избыточная активация иммунной системы может привести к состоянию, угрожающему жизни пациента. Следует соблюдать осторожность при назначении препарата Ервой всем пациентам с аутоиммунными заболеваниями в анамнезе, тщательно и на индивидуальной основе взвешивая риск и пользу от применения препарата у каждого пациента.

Пациенты с исходным функциональным статусом ≥ 2 (по шкале ECOG), активными метастазами в мозг или аутоиммунными заболеваниями, а также пациенты, которые получали системные иммунодепрессанты до начала исследования, были исключены из клинических исследований ипилимумаба в комбинации с ниволумабом. Пациенты с меланомой глаза и увеальной меланомой не участвовали в клинических исследованиях. В связи с отсутствием данных, ниволумаб следует использовать с осторожностью у пациентов в этих популяциях после тщательного рассмотрения потенциальной пользы/риска на индивидуальной основе.

По сравнению с монотерапией ниволумабом, увеличение выживаемости без прогрессирования для комбинации ипилимумаба с ниволумабом установлено только у пациентов с низкой экспрессией PD-L1 опухоли. Улучшение общей выживаемости было сходным при терапии комбинацией ипилимумаба с ниволумабом и монотерапией ниволумабом у пациентов с высокой экспрессией PD-L1 опухоли ($PD-L1 \geq 1\%$). Перед началом лечения ипилимумабом в комбинации с ниволумабом врачам рекомендуется тщательно оценить индивидуальные характеристики пациента и опухоли с учетом наблюдаемых преимуществ и токсичности комбинации по сравнению с монотерапией ниволумабом.

Применение препарата Ервой в комбинации с ниволумабом у пациентов с быстрым прогрессированием меланомы

Врач должен принимать во внимание эффект отсроченного действия препарата Ервой в комбинации с ниволумабом при принятии решения о начале терапии у пациентов с быстро прогрессирующим заболеванием.

Совместное введение с вемурафенибом

В клинических исследованиях 1-ой фазы было отмечено бессимптомное повышение активности трансаминаз 3 степени (АЛТ/АСТ в 5 раз превышает верхнюю границу нормы) и концентрации билирубина (общий билирубин в 3 раза превышает верхнюю границу нормы) при совместном применении комбинации препарата Ервой (3 мг/кг) и вемурафениба (960 мг или 720 мг 2 раза в день). Ввиду этого совместное применение указанных препаратов не рекомендуется.

Пациенты, находящиеся на диете с контролируемым потреблением солей натрия

1 мл препарата Ервой содержит 0,1 ммоль (2,30 мг) натрия, что следует учитывать при назначении пациентам на диете с контролируемым потреблением солей натрия.

Дети

На основании данных по безопасности, полученных в рамках педиатрических исследований, общий профиль безопасности препарата Ервой у детей в возрасте 12 лет и старше с неоперабельной или метастатической меланомой соответствовал установленному профилю безопасности у взрослых. Долгосрочные данные по безопасности при применении у детей отсутствуют.

Ввиду недостаточности данных применение препарата Ервой не рекомендуется в рамках монотерапии у детей младше 12 лет и в рамках комбинированной терапии у пациентов младше 18 лет.

4.5. Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и другие виды взаимодействия

Фармакокинетические взаимодействия

Молекула ипилимумаба представляет собой моноклональное антитело, поэтому он не подвергается метаболизму при участии изоферментов цитохрома P450 (CYP) и других изоферментов, осуществляющих метаболизм лекарственных препаратов.

В исследованиях по изучению лекарственного взаимодействия ипилимумаб значительно не влиял на фармакокинетику субстратов CYP1A2, CYP2E1, CYP2C8 и CYP3A4 при совместном применении с субстратами этих изоферментов (дакарбазин или паклитаксел/карбоплатин).

Другие формы взаимодействий

Глюкокортикостероиды

В связи с возможностью фармакодинамического взаимодействия следует избегать применения глюкокортикостероидов перед назначением терапии препаратом Ервой. После начала терапии препаратом Ервой глюкокортикостероиды и другие иммунодепрессанты могут применяться для коррекции иммуноопосредованных побочных реакций, вызванных воздействием препарата на иммунную систему. Применение системных глюкокортикостероидов после начала лечения препаратом не влияет на эффективность препарата.

Антикоагулянты

Известно, что антикоагулянты повышают риск желудочно-кишечных кровотечений. В связи с тем, что это одна из побочных реакций препарата, пациенты, одновременно получающие препарат Ервой и антикоагулянты, должны находиться под тщательным наблюдением.

4.6. Фертильность, беременность и лактация

Беременность

Исследований применения препарата Ервой у беременных женщин не проводилось. Исследования на животных показали репродуктивную токсичность препарата. Иммуноглобулин G1 может проникать через плацентарный барьер; последствия применения препарата на развитие плода не изучены. Применение препарата Ервой при беременности противопоказано. Во время лечения у женщин детородного возраста рекомендуется применение контрацепции.

Лактация

В исследованиях на приматах была обнаружена очень низкая концентрация препарата в грудном молоке. Нет данных о том, проникает ли ипилимумаб в грудное молоко женщин в период лактации. Согласно общим сведениям, секреция иммуноглобулина G_s в грудное молоко сильно ограничена, также иммуноглобулин G_s обладает низкой биодоступностью при приеме внутрь. Ввиду ограниченного системного действия, при грудном вскармливании не

ождается развития побочных эффектов у ребенка. Однако ввиду потенциальной опасности развития серьезных побочных реакций у ребенка, применение препарата Ервой в период грудного вскармливания противопоказано.

Фертильность

Исследования по оценке влияния ипилимумаба на фертильность не проводились. Соответственно, эффект ипилимумаба по мужскую и женскую фертильности неизвестен.

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

Ввиду возможного появления нежелательных реакций, таких как утомляемость, пациентам следует воздерживаться от вождения автотранспорта и занятий потенциально опасными видами деятельности, требующими повышенной концентрации внимания и быстроты психомоторных реакций в период лечения препаратом Ервой, до установления факта, что данные побочные реакции у них отсутствуют.

4.8. Нежелательные реакции

Препарат Ервой в виде монотерапии

Резюме профиля безопасности.

В клинических исследованиях с введением различных доз у пациентов с различными типами опухолей препарат Ервой применяли у более чем 10 000 пациентов.

При применении препарата Ервой чаще всего отмечаются побочные реакции, обусловленные повышением активности иммунной системы. Большинство таких побочных реакций, включая тяжелые, удастся устранить при помощи соответствующей терапии или путем отмены препарата.

Наиболее частыми нежелательными реакциями, выявленными более чем у 10% пациентов в клинических исследованиях препарата Ервой, были диарея, сыпь, зуд, утомляемость, тошнота, рвота, снижение аппетита и абдоминальные боли. В большинстве случаев побочные реакции были выражены от легкой до средней (степень 1 и 2) степени тяжести. Терапия была прекращена из-за побочных реакций у 10% пациентов.

Табличное резюме нежелательных реакций

Ниже приведены побочные реакции, отмечавшиеся у пациентов с прогрессирующей меланомой, которым в рамках клинических исследований назначался препарат Ервой в дозе 3 мг/кг.

Побочные реакции при применении препарата Ервой представлены по частоте их регистрации: *очень частые* ($\geq 1/10$), *частые* ($\geq 1/100$, $< 1/10$), *нечастые* ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$), *редкие* ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$), *очень редкие* ($< 1/10\ 000$).

Частота иммуноопосредованных побочных реакций у HLA-A2*0201-позитивных пациентов не отличалась от таковой в общей клинической программе. Профиль безопасности у пациентов, ранее не получавших лечения по поводу распространенной меланомы, был сходным с профилем безопасности у пациентов, ранее получавших лечение.

Инфекции и инвазии:	
<i>нечастые:</i>	сепсис ¹ , септический шок ¹ , менингит (асептический), гастроэнтерит, дивертикулит, инфекции мочевыводящих путей, инфекции дыхательных путей
Доброкачественные, злокачественные и неуточненные новообразования (включая кисты и полипы):	
<i>частые:</i>	боль в опухоли
<i>нечастые:</i>	паранеопластический синдром
Нарушения со стороны крови и лимфатической системы:	
<i>частые:</i>	анемия, лимфопения
<i>нечастые:</i>	нейтропения, тромбоцитопения, эозинофилия, гемолитическая анемия
Нарушения со стороны иммунной системы:	
<i>нечастые:</i>	гиперчувствительность
<i>очень редкие:</i>	анафилактические реакции (шок)
Эндокринные нарушения:	
<i>частые:</i>	гипопитуитаризм (включая гипопизит); гипотиреоз
<i>нечастые:</i>	недостаточность функции надпочечников, гипертиреоз, гипогонадизм
Нарушения метаболизма и питания:	
<i>очень частые:</i>	снижение аппетита
<i>частые:</i>	гипокалиемия, дегидратация
<i>нечастые:</i>	гипонатриемия, алкалоз, гипофосфатемия, синдром лизиса опухоли
Нарушения со стороны нервной системы:	
<i>частые:</i>	спутанность сознания, периферическая сенсорная нейропатия, головокружение, головные боли, летаргия
<i>нечастые:</i>	изменение психического статуса, депрессия, снижение либидо, синдром Гийена-Барре ¹ , обморок, краниальная нейропатия, отек мозга, периферическая нейропатия, атаксия, тремор, миоклонус, нарушение речи
Нарушения со стороны органа зрения:	
<i>частые:</i>	нечеткость зрения, боль в глазах
<i>нечастые:</i>	увеит, кровоизлияние в стекловидное тело, воспаление радужной оболочки глаза, снижение остроты зрения, ощущение инородного тела в глазу, конъюнктивит
<i>очень редкие:</i>	синдром Фогта-Коянаги-Харада ³
Нарушения со стороны сердца:	
<i>нечастые:</i>	аритмия, фибрилляция предсердий

Нарушения со стороны сосудов:	
частые:	снижение артериального давления, гиперемия, «приливы» с ощущением жара
нечастые:	васкулит, ангиопатия ¹ , периферическая ишемия, ортостатическая гипотензия
Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения:	
частые:	одышка, кашель
нечастые:	дыхательная недостаточность, острый респираторный дистресс-синдром ¹ , инфильтрация легких, отек легких, пневмонит, аллергический ринит
Желудочно-кишечные нарушения:	
очень частые:	диарея, рвота, тошнота
частые:	желудочно-кишечное кровотечение, колит ¹ , запор, гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, абдоминальные боли
нечастые:	перфорация ¹ желудочно-кишечного тракта (в том числе, перфорация толстой кишки ¹ , перфорация тонкой кишки ¹), перитонит (в том числе инфекционный) ¹ , панкреатит (в том числе аутоиммунный), энтероколит, язва желудка, язва толстой кишки, эзофагит, кишечная непроходимость, воспаление слизистых оболочек, стоматит
Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей:	
частые:	нарушение функции печени
нечастые:	печеночная недостаточность ¹ , гепатит, гепатомегалия, желтуха
Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей:	
очень частые:	сыпь, зуд
частые:	дерматит, эритема, витилиго, крапивница, алопеция, ночная потливость, сухость кожи
нечастые:	токсический эпидермальный некролиз (включая синдром Стивена-Джонсона) ^{1,2,4} , лейкоцитокластический васкулит, эксфолиация кожи, экзема, изменение цвета волос
Нарушения со стороны мышечной, скелетной и соединительной ткани:	
частые:	миалгия, артралгия, костно-мышечная боль ⁵ , мышечные спазмы
нечастые:	ревматическая полимиалгия, артрит
Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей:	
нечастые:	почечная недостаточность ¹ , гломерулонефрит, ацидоз почечных канальцев
Нарушения со стороны репродуктивной системы и молочных желез:	
нечастые:	аменорея
Общие нарушения и реакции в месте введения:	
очень частые:	усталость, реакции в месте введения, пирексия
частые:	озноб, астения, отеки, боли, гриппоподобное состояние
нечастые:	полиорганная недостаточность ¹ , реакции на введение препарата
редкие:	синдром системной воспалительной реакции ¹
Лабораторные и инструментальные данные:	
частые:	повышение активности аланинаминотрансферазы (АЛТ), повышение активности аспартатаминотрансферазы (АСТ), повышение концентрации общего билирубина в крови, повышение активности щелочной фосфатазы, снижение массы тела

нечастые:	повышение активности гамма-глутамилтрансферазы, повышение концентрации креатинина в крови, повышение концентрации тиреотропного гормона в крови, снижение концентрации кортизола в крови, снижение концентрации адренокортикотропного гормона в крови, повышение активности липазы, повышение активности амилазы в крови, снижение концентрации тестостерона в крови
редкие:	аномальное содержание пролактина в крови

ПРИМЕЧАНИЕ:

- ¹ - Включая побочные реакции с летальным исходом.
- ² - Дополнительная информация по данным нежелательным явлениям представлена в разделе «Особые указания».
- ³ - По данным пострегистрационных исследований.
- ⁴ - Случай синдрома Стивена-Джонсона, развившегося в токсический эпидермальный некролиз.
- ⁵ - Костно-мышечная боль - это сложный термин, который включает боль в спине, костную боль, мышечно-скелетную боль в груди, костно-мышечный дискомфорт, миалгию, боль в шее, боль в конечностях и спинальную боль.

Описание отдельных нежелательных реакций.

В клинических исследованиях по изучению применения других доз препарата Ервой по показанию меланомы (менее 3 мг/кг, более 3 мг/кг) отмечались следующие побочные реакции (с частотой менее 1%): менингизм, миокардит, перикардиальный выпот (перикардит), кардиомиопатия, аутоиммунный гепатит, мультиформная эритема, узловатая эритема, аутоиммунный нефрит, симптомы, напоминающие миастению гравис, мышечная слабость, аутоиммунный тиреоидит, гиперпитуитаризм, вторичная недостаточность коры надпочечников, недостаточность паращитовидных желез, тиреоидит, эписклерит, блефарит, отек глаз, склерит, воспаление височной артерии, синдром Рейно, болезнь Рейно, проктит, синдром ладонно-подошвенной эритродизестезии, псориаз, гематурия, протеинурия, снижение концентрации тиреотропного гормона в крови, снижение концентрации гонадотропина в крови, снижение концентрации тироксина в крови, лейкопения, полицитемия, гипокальциемия, лимфоцитоз, синдром высвобождения цитокинов, саркоидоз, нейросенсорная тугоухость, аутоиммунная центральная нейропатия (энцефалит), миозит, полимиозиты, миозит глазных мышц.

В пострегистрационных исследованиях препарата нежелательные явления со стороны кожи, сопровождающиеся эозинофилией и системными проявлениями, наблюдались очень редко.

Препарат Ервой в комбинации с ниволумабом

Резюме профиля безопасности.

В клинических исследованиях с применением ниволумаба в дозе 1 мг/кг в комбинации с препаратом Ервой в дозе 3 мг/мл при лечении **меланомы** с минимальным наблюдением в пределах от 6 до 28 месяцев, наиболее частыми ($\geq 10\%$) нежелательными реакциями были сыпь (52%), утомляемость (46%), диарея (43%), зуд (36%), тошнота (26%), гипертермия (19%), снижение аппетита (16%), гипотиреоз (16%), колит (15%), рвота (14%), артралгия (13%), боли в животе (13%), головная боль (11%), одышка (10%).

В большинстве случаев побочные реакции были выражены от легкой до средней степени тяжести (степень 1 и 2).

Распространенный почечно-клеточный рак у пациентов, ранее не получавших лечения

В клиническом исследовании с применением препарата Ервой в дозе 1 мг/кг в комбинации с ниволумабом в дозе 3 мг/кг терапия была прекращена по причине развития нежелательных явлений у 31% пациентов. У 54% пациентов имела место задержка введения препарата в связи с нежелательными явлениями. Снижение дозы препаратов ипилимумаб и ниволумаб не допускалось. Серьезные нежелательные явления наблюдались у 59 % пациентов, получавших препарат Ервой в комбинации с ниволумабом. Наиболее частыми нежелательными явлениями, зарегистрированными не менее чем у 2 % пациентов, были диарея, повышение температуры тела, пневмония, пневмонит, гипофизит, острая почечная недостаточность, одышка, надпочечниковая недостаточность и колит. Наиболее часто встречавшимися нежелательными явлениями (зарегистрированными у 20 и более % пациентов, получавших препарат Ервой в комбинации с ниволумабом) были утомляемость, сыпь, диарея, костно-мышечная боль, зуд, тошнота, кашель, повышение температуры тела, артралгия, рвота, одышка и снижение аппетита. Наиболее часто встречавшиеся отклонения лабораторных показателей, зарегистрированные у более чем 30% пациентов, получавших препарат Ервой в комбинации с ниволумабом, включали в себя повышение уровня липазы, анемию, повышение уровня креатинина, повышение уровня АЛТ, повышение уровня АСТ, гипонатриемию, повышение уровня амилазы и лимфопению.

Гепатоцеллюлярный рак

В клиническом исследовании ипилимумаба 3 мг/кг в комбинации с ниволумабом 1 мг/кг при гепатоцеллюлярном раке наиболее частыми побочными реакциями ($\geq 10\%$) были сыпь (47%), зуд (45%), диарея (25%), гипотиреоз (20%), утомляемость (20%), недостаточность

надпочечников (14%), снижение аппетита (12%), недомогание (12%) и тошнота (10%).

Большинство побочных реакций были от легкой до умеренной (степень 1 или 2).

Метастатический колоректальный рак с высоким уровнем микросателлитной нестабильности (MSI-H) или дефицитом репарации ошибок репликации ДНК (dMMR) у пациентов, ранее получавших терапию с использованием фторпиримидина, оксалиплатина и иринотекана.

В клиническом исследовании по оценке эффективности препарата Ервой в дозе 1 мг/кг в комбинации с ниволумабом в дозе 3 мг/кг терапия была отменена у 13% пациентов по причине развития нежелательных явлений. Задержка введения препарата имела место у 45% пациентов и была связана с нежелательными явлениями. Серьезные нежелательные явления наблюдались у 47% пациентов. Наиболее часто встречающимися серьезными нежелательными явлениями, зарегистрированными не менее чем у 2% пациентов, были колит/диарея, нарушения работы печени, боль в животе, острая почечная недостаточность, повышение температуры тела и обезвоживание. Наиболее часто встречающимися нежелательными реакциями (зарегистрированными у более чем 20% пациентов) были утомляемость, диарея, повышение температуры тела, костно-мышечная боль, боль в животе, зуд, тошнота, сыпь, снижение аппетита и рвота. У менее 10% пациентов были зарегистрированы следующие клинически значимые нежелательные реакции: энцефалит (0,8%), некротический миозит (0,8%) и увеит (0,8%).

Немелкоклеточный рак легкого (НМРЛ)

В клиническом исследовании ипилимумаба 1 мг/кг в сочетании с ниволумабом 3 мг/кг при НМРЛ наиболее частыми побочными реакциями ($\geq 10\%$) были сыпь (28%), утомляемость (24%), диарея (17%), зуд (14%), снижение аппетита (13%), гипотиреоз (13%) и тошнота (10%). Большинство побочных реакций были от легкой до умеренной (степень 1 или 2). Средняя продолжительность терапии составляла 4,19 месяца (95% ДИ 3,71, 5,09) для ниволумаба в комбинации с ипилимумабом и 2,63 месяца (95% ДИ 2,56, 2,79) для химиотерапии.

Табличное резюме нежелательных реакций

Ниже приведены побочные реакции, отмечавшиеся у пациентов, получающих терапию ниволумабом в комбинации с ипилимумабом при меланоме, почечно-клеточном раке, колоректальном раке и НМРЛ. Побочные реакции представлены по частоте их регистрации:

очень частые ($\geq 1/10$), частые ($\geq 1/100$, $< 1/10$), нечастые ($\geq 1/1\,000$, $< 1/100$), редкие ($\geq 1/10\,000$, $< 1/1000$), очень редкие ($< 1/10\,000$), с не установленной частотой (не могут быть оценены по имеющимся пострегистрационным данным). В каждой группе побочные реакции представлены в порядке уменьшения серьезности.

Таблица 1. Побочные реакции при терапии ниволумабом в комбинации с ипилимумабом при меланоме, почечно-клеточном раке, колоректальном раке и НМРЛ

	Ниволумаб 1 мг/кг в комбинации с ипилимумабом 3 мг/кг при меланоме*	Ниволумаб 3 мг/кг в комбинации с ипилимумабом 1 мг/кг при почечно-клеточном раке**	Ниволумаб 3 мг/кг в комбинации с ипилимумабом 1 мг/кг при колоректальном раке**	Ниволумаб 3 мг/кг в комбинации с ипилимумабом 1 мг/кг при НМРЛ***
Инфекции и инвазии				
Частые:	пневмония, инфекции верхних дыхательных путей	пневмония, инфекция верхних дыхательных путей		
Нечастые:	бронхит	бронхит, асептический менингит	вирусная инфекции верхних дыхательных путей	пневмония, бронхит, инфекции верхних дыхательных путей
Нарушения со стороны крови и лимфатической системы:				
Частые:	эозинофилия			
Нечастые:		эозинофилия		эозинофилия
Нарушения со стороны иммунной системы:				
Частые:	инфузионные реакции, гиперчувствительность	инфузионные реакции, гиперчувствительность	саркоидоз	инфузионные реакции
Нечастые:	саркоидоз		гиперчувствительность	гиперчувствительность
Эндокринные нарушения:				
Очень частые	гипотиреоз	гипотиреоз, гипертиреоз	гипотиреоз, гипертиреоз	гипотиреоз
Частые:	недостаточность функции надпочечников, гипопитуитаризм, гипофизит, гипертиреоз, тиреоидит	недостаточность функции надпочечников ^b , гипофизит ^b , тиреоидит, сахарный диабет ^b	недостаточность функции надпочечников, тиреоидит, гипофизит, аутоиммунные заболевания щитовидной железы, гипопитуитаризм	недостаточность функции надпочечников, гипопитуитаризм, гипофизит, гипертиреоз, сахарный диабет

<i>Нечастые:</i>	диабетический кетоацидоз ^b , сахарный диабет	диабетический кетоацидоз, гипопитуитаризм	вторичная адренокортикальная недостаточность	тиреоидит
Нарушения метаболизма и питания:				
<i>Очень частые</i>	снижение аппетита	снижение аппетита		снижение аппетита
<i>Частые:</i>	обезвоживание	обезвоживание	снижение аппетита, обезвоживание	обезвоживание
<i>Нечастые:</i>		метаболический ацидоз		гипергликемия
Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей:				
<i>Частые:</i>	гепатит	гепатит	гепатит	гепатит
Нарушения со стороны нервной системы:				
<i>Очень частые</i>	головная боль			
<i>Частые:</i>	периферическая нейропатия, головокружение	головная боль, периферическая нейропатия, головокружение	головная боль, периферическая нейропатия, головокружение	головная боль
<i>Нечастые:</i>	синдром Гийена-Барре, полинейропатия, неврит, паралич малоберцового нерва, аутоиммунная нейропатия (включая парез лицевого и отводящего нервов), энцефалит	полинейропатия, аутоиммунная нейропатия (включая парез лицевого и отводящего нервов), миастения гравис ^b	энцефалит, парестезия	периферическая нейропатия, головокружение, энцефалит, нейропатии (в том числе лицевого и отводящего нерва пареза), миастения гравис
Нарушения со стороны органа зрения:				
<i>Частые:</i>	увеит, нечеткость зрения	нечеткость зрения		
<i>Нечастые:</i>		увеит	нечеткость зрения	увеит, нечеткость зрения
Нарушения со стороны сердца:				
<i>Частые:</i>	тахикардия	тахикардия		
<i>Нечастые:</i>	аритмия (включая желудочковую аритмию) ^a , фибрилляция предсердий, миокардит ^{a,c}	аритмия (включая желудочковую аритмию), миокардит		фибриляция предсердий, миокардит ^a
Нарушения со стороны сосудов:				

<i>Частые:</i>	повышение артериального давления	повышение артериального давления		
<i>Нечастые:</i>			повышение артериального давления	повышение артериального давления
Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения:				
<i>Очень частые</i>	одышка			
<i>Частые:</i>	пневмонит ^а , тромбоэмболия легочной артерии ^а , кашель	пневмонит, одышка, плевральный выпот, кашель	пневмонит, одышка	пневмонит ^а , одышка, кашель
<i>Нечастые:</i>	плевральный выпот		кашель	плевральный выпот
Желудочно-кишечные нарушения:				
<i>Очень частые</i>	колиты ^а , диарея ^а , рвота, тошнота, боль в животе	диарея, рвота, тошнота	диарея, тошнота	диарея, тошнота
<i>Частые:</i>	стоматит, панкреатит, запор, сухость во рту	колит, стоматит, боль в животе, запор, сухость во рту	боль в животе, рвота, сухость во рту, диспепсия, колит, запор, стоматит	колит, рвота, стоматит, боль в животе, запор, сухость во рту, панкреатит
<i>Нечастые:</i>	перфорация кишечника ^а , гастрит, дуоденит	гастрит	панкреатит	гастрит
Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей:				
<i>Очень частые</i>	сыпь ^б , кожный зуд	сыпь ^б , кожный зуд	сыпь, кожный зуд	сыпь ^б , кожный зуд
<i>Частые:</i>	витилиго, сухость кожи, эритема, алопеция, крапивница	сухость кожи, эритема, крапивница	сухость кожи, алопеция, эритема	сухость кожи, эритема,
<i>Нечастые:</i>	псориаз	синдром Стивена-Джонсона, витилиго, мультиформная эритема, псориаз	псориаз	крапивница, мультиформная эритема, витилиго, алопеция
	токсический эпидермальный некролиз ^{а,с} , синдром Стивена-Джонсона ^с			
Нарушения со стороны мышечной, скелетной и соединительной ткани:				
<i>Очень частые</i>	артралгия	скелетно-мышечная боль ^д , артралгия		
<i>Частые:</i>	скелетно-мышечная боль ^д	артрит, мышечные спазмы,	костно – мышечная боль ^д , артралгия,	костно – мышечная боль ^д , артралгия, артрит

		мышечная слабость	скованность суставов	
<i>Нечастые:</i>	спондилоартропат и, синдром Шегрена, артрит, миопатия, миозит (включая полимиозит) ^{a,c} , рабдомиолиз ^{a,c}	ревматическая полимиалгия, миозит (включая полимиозит), рабдомиолиз	артрит, некротизирующий миозит	ревматическая полимиалгия, миозит (включая полимиозит), рабдомиолиз
Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей:				
<i>Частые:</i>	почечная недостаточность (включая острую почечную недостаточность) ^a	почечная недостаточность (включая острую почечную недостаточность)	острая почечная недостаточность	почечная недостаточность (включая острую почечную недостаточность) ^c
<i>Нечастые:</i>	тубулоинтерстициальный нефрит	тубулоинтерстициальный нефрит		тубулоинтерстициальный нефрит
Общие нарушения и реакции в месте введения:				
<i>Очень частые:</i>	утомляемость, повышение температуры тела	утомляемость, повышение температуры тела	утомляемость, повышение температуры тела	усталость
<i>Частые:</i>	отек (включая периферические отеки), боль	отек (включая периферические отеки), боль, боль в груди, озноб	гриппоподобное заболевание, озноб, отек лица, отек, боль	повышение температуры тела, отеки (включая периферические отеки)
<i>Нечастые:</i>	боль в груди		боль в груди	боль в груди
Инструментальные данные				
<i>Частые:</i>	снижение массы тела	снижение массы тела	снижение массы тела	снижение массы тела
Лабораторные и инструментальные данные:				
<i>Частые:</i>	анемия, тромбоцитопения, лейкопения, лимфопения, нейтропения, повышение щелочной фосфатазы, повышение АСТ, повышение АЛТ, повышение общего билирубина, повышение креатинина, повышение общей амилазы,	анемия, тромбоцитопения, лейкопения, лимфопения, нейтропения, повышение щелочной фосфатазы, повышение АСТ, повышение АЛТ, повышение общего билирубина, повышение уровня креатинина, повышение общей	анемия, тромбоцитопения, лейкопения, лимфопения, нейтропения, повышение щелочной фосфатазы, повышение АСТ, повышение АЛТ, повышение общего билирубина, повышение креатинина, повышение общей амилазы, повышение общей	анемия, тромбоцитопения, лимфопения, повышение щелочной фосфатазы, повышение АСТ, повышение АЛТ, повышение общего билирубина, повышение креатинина, повышение общей амилазы, повышение общей липазы,

	повышение общей липазы, гипокальциемия гиперкалиемия гипокалиемия гипомагниемия гипонатриемия гипергликемия гипогликемия	амилазы, повышение общей липазы, гиперкальциемия, гипокальциемия, гиперкалиемия, гипокалиемия, гипомагниемия, гипонатриемия, гипергликемия, гипогликемия	липазы, гипокальциемия, гиперкалиемия, гипокалиемия, гипомагниемия, гипонатриемия, гипергликемия, гипогликемия	гиперкальциемия, гипокальциемия, гиперкалиемия, гипокалиемия, гипермагниемия, гипомагниемия, гипонатриемия
Нечастые:	гипермагниемия, гиперкальциемия, гипернатриемия	гипермагниемия, гипернатриемия,	гипермагниемия, гиперкальциемия, гипернатриемия,	лейкопения, нейтропения, гипернатриемия,

* ипилимумаб в комбинации с ниволумабом в течение первых 4 ведений, затем следует монотерапия ниволумабом при меланоме.

** ипилимумаб в комбинации с ниволумабом в течение первых 4 доз, затем с последующей монотерапией ниволумабом при почечно-клеточном раке и колоректальном раке.

*** ипилимумаб каждые 6 недель в комбинации с ниволумабом каждые 2 недели при НМРЛ.

^a - В клинических исследованиях были зарегистрированы летальные случаи

^b -включая макулопапулезную сыпь, эритематозную сыпь, зудящую сыпь, везикулярную сыпь, макулярную сыпь, морбиллиформную сыпь, папулезную сыпь, пустулезную сыпь, папуло-плоскоклеточную сыпь, везикулярную сыпь, генерализованную сыпь, эксфолиативную сыпь, дерматит, акнеформный дерматит, аллергический дерматит буллезный дерматит, эксфолиативный дерматит, псориазиформный дерматит, лекарственная сыпь.

^c - Сообщается также в исследованиях, не входящих в объединенный набор данных. Указанная частота основана на экспозиции в масштабе всей клинической программы.

^d - Включая боль в спине, боль в костях, скелетно-мышечную боль в груди, скелетно-мышечный дискомфорт, миалгию, боль в шее, боль в конечностях, боль в спине.

Мезотелиома плевры, Плоскоклеточный рак пищевода

В клинических исследованиях с применением препарата ипилимумаба 1 мг/кг в комбинации с ниволумабом 3 мг/кг при мезотелиоме плевры и плоскоклеточном раке пищевода (n = 622) с периодом наблюдения от 13,1 до 22,1 месяцев наиболее частыми побочными реакциями ($\geq 10\%$) были утомляемость (32 %), сыпь (31 %), диарея (27 %), тошнота (23 %), снижение аппетита (20 %), мышечно-скелетная боль (20 %), зуд (19 %), гипотиреоз (14%) . Большинство побочных реакций были от легкой до умеренной степени тяжести (степень 1 или 2). Число

побочных реакций 3-5 степени тяжести составляло 62 % при терапии препаратом Опдиво в комбинации с ипилимумабом и средней продолжительности терапии 3,79 месяца (95% CI: 3.52, 4.60).

Табличное резюме нежелательных реакций

Нежелательные реакции, сообщенные в объединенном наборе данных для пациентов, получавших ипилимумаб в сочетании с ниволумабом при мезотелиоме и плоскоклеточном раке пищевода, представлены в таблице 2 ниже. Побочные реакции представлены по частоте их регистрации: *очень частые* ($\geq 1/10$), *частые* ($\geq 1/100$, $< 1/10$), *нечастые* ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$), *редкие* ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1000$), *очень редкие* ($< 1/10\ 000$), с неустановленной частотой (не могут быть оценены по имеющимся пострегистрационным данным). В каждой группе побочные реакции представлены в порядке уменьшения серьезности.

Таблица 2. Нежелательные реакции, зарегистрированные при применении ипилимумаба в комбинации с ниволумабом при злокачественной мезотелиоме плевры и плоскоклеточном раке пищевода	
Инфекции и инвазии:	
<i>Очень часто:</i>	пневмония
<i>Часто:</i>	инфекции верхних дыхательных путей
Со стороны иммунной системы	
<i>Частые:</i>	реакции, связанные с введением, гиперчувствительность
Эндокринные нарушения:	
<i>Очень частые:</i>	гипотиреоз
<i>Частые:</i>	гипертиреоз, надпочечниковая недостаточность, гипофизит, гипопитуитаризм, тиреоидит
Нарушения метаболизма и питания:	
<i>Очень частые:</i>	снижение аппетита
Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей:	
<i>Частые:</i>	гепатит
Нарушения со стороны нервной системы:	
<i>Нечастые:</i>	энцефалит
Нарушения со стороны органа зрения:	
<i>Нечастые:</i>	увейт
Нарушения со стороны сердца:	
<i>Нечастые:</i>	миокардит
Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения:	
<i>Частые:</i>	пневмонит ^a
Желудочно-кишечные нарушения:	
<i>Очень частые:</i>	диарея, тошнота, запор
<i>Частые:</i>	колит, панкреатит
Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей:	
<i>Очень частые:</i>	сыпь ^b , кожный зуд;

Нарушения со стороны мышечной, скелетной и соединительной ткани:	
Очень частые:	скелетно-мышечная боль ^c
Частые:	артрит
Нечастые:	миозит
Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей:	
Частые:	почечная недостаточность (включая острую травму почек)
Общие нарушения и реакции в месте введения:	
Очень частые:	Усталость, повышение температуры тела
Лабораторные и инструментальные данные:	
Очень частые:	анемия, тромбоцитопения, лимфопения, повышение щелочной фосфатазы, повышение АСТ, повышение АЛТ, повышение общего билирубина, повышение креатинина, повышение общей амилазы, повышение общей липазы, гипонатриемия, гиперкалиемия, гипокалиемия, гиперкальциемия, гипокальциемия, гипермагниемия, гипомагниемия, гипергликемия
Частые:	Лейкопения, нейтропения, гипернатриемия, гипогликемия

^a - В отчетах завершенных и текущих клинических исследований были зарегистрированы летальные случаи

^b - Включая макулопапулезную сыпь, эритематозную сыпь, зудящую сыпь, везикулярную сыпь, макулярную сыпь, морбиллиформную сыпь, папулезную сыпь, пустулезную сыпь, папуло-плоскоклеточную сыпь, везикулярную сыпь, генерализованную сыпь, эксфолиативную сыпь, дерматит, акнеформный дерматит, аллергический дерматит буллезный дерматит, эксфолиативный дерматит, псориазиформный дерматит, лекарственная сыпь.

^c - Включая боль в спине, боль в костях, костно-мышечную боль в груди, костно-мышечный дискомфорт, миалгию, боль в шее, боль в конечностях, боль в спине.

Общий профиль безопасности ниволумаба в дозе 1 мг/кг в комбинации с ипилимумабом в дозе 3 мг/кг для лечения гепатоцеллюлярного рака соответствовал профилю, установленному для разных типов опухолей для ниволумаба в комбинации с ипилимумабом.

Ниволумаб в сочетании с ипилимумабом и химиотерапией при НМРЛ

В клиническом исследовании ипилимумаб 1 мг/кг в сочетании с ниволумабом 360 мг и 2 циклами химиотерапии наиболее частыми побочными реакциями ($\geq 10\%$) были утомляемость (36%), тошнота (26%), сыпь (25%), диарея (20%), зуд (18%), снижение аппетита (16%), гипотиреоз (15%) и рвота (13%). Большинство побочных реакций были от легкой до умеренной тяжести (степень 1 или 2). Средняя продолжительность терапии составляла 6,1 месяца для ниволумаба в комбинации с ипилимумабом и 2,4 месяца для химиотерапии на основе платины.

Табличное резюме нежелательных реакций

Ниже приведены побочные реакции, отмечавшиеся у пациентов, получавших ниволумаб в сочетании с ипилимумабом и химиотерапией на основе платины, представлены в таблице 3. Побочные реакции представлены по частоте их регистрации: *очень частые* ($\geq 1/10$), *частые* ($\geq 1/100$, $< 1/10$), *нечастые* ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$), *редкие* ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1000$), *очень редкие* ($< 1/10\ 000$), с неустановленной частотой (не могут быть оценены по имеющимся пострегистрационным данным). В каждой группе побочные реакции представлены в порядке уменьшения серьезности.

Таблица 3. Побочные реакции ипилимумаба в сочетании с ниволумабом и химиотерапией	
Инфекции и инвазии	
<i>Частые:</i>	конъюнктивит, пневмония, инфекция дыхательных путей
Нарушения со стороны крови и лимфатической системы	
<i>Частые:</i>	фебрильная нейтропения
<i>Нечастые:</i>	эозинофилия
Нарушения со стороны иммунной системы:	
<i>Частые:</i>	реакция, связанная с инфузией, гиперчувствительность
Эндокринные нарушения:	
<i>Очень частые:</i>	гипотиреоз
<i>Частые:</i>	гипертиреоз, надпочечниковая недостаточность, гипофизит, тиреоидит
<i>Нечастые:</i>	гипопитуитаризм, гипопаратиреоз
Нарушения метаболизма и питания:	
<i>Очень частые:</i>	снижение аппетита
<i>Частые:</i>	обезвоживание, гипоальбуминемия, гипофосфатемия
Нарушения со стороны нервной системы:	
<i>Частые:</i>	периферическая невропатия, головокружение
<i>Нечастые:</i>	полинейропатия, аутоиммунная нейропатия (включая парез лицевого и отводящего нервов), энцефалит
Нарушения со стороны органа зрения:	
<i>Частые:</i>	сухой глаз
<i>Нечастые:</i>	нечеткость зрения, эписклерит
Нарушения со стороны сердца:	
<i>Нечастые:</i>	тахикардия, фибрилляция предсердий, брадикардия
Нарушения со стороны сосудов:	
<i>Нечастые:</i>	гипертония
Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения:	
<i>Частые:</i>	пневмонит, одышка, кашель
<i>Нечастые:</i>	плевральный выпот
Желудочно-кишечные нарушения:	
<i>Очень частые:</i>	тошнота, диарея, рвота
<i>Частые:</i>	запор, стоматит, боли в животе, колит, сухость во рту, панкреатит
Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей:	

Частые:	гепатит
Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей:	
Очень частые:	сыпь, зуд
Частые:	алопеция, сухость кожи, эритема, крапивница
Нечастые:	псориаз, синдром Стивенса-Джонсона, витилиго
Нарушения со стороны мышечной, скелетной и соединительной ткани:	
Частые:	скелетно-мышечная боль ^b , артралгия, артрит
Нечастые:	мышечная слабость, мышечные спазмы, ревматическая полимиалгия
Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей:	
Частые:	почечная недостаточность (включая острое повреждение почек)
Нечастые:	нефрит
Общие нарушения и реакции в месте введения:	
Очень частые:	усталость
Частые:	гипертермия, отеки (включая периферические отеки)
Нечастые:	озноб, боль в груди
Лабораторные и инструментальные данные:	
Очень частые:	анемия, тромбоцитопения, лейкопения, лимфопения, нейтропения, повышение щелочной фосфатазы, повышение АСТ, повышение АЛТ, повышение креатинина, повышение общей амилазы, повышение общей липазы, гиперкальциемия, гипокальциемия, гиперкалиемия, гипокалиемия, гипонатриемия, гипермагниемия, гипомагниемия, гипергликемия, гипогликемия
Частые:	увеличение общего билирубина, гипернатриемия

^a - Сыпь - это сложный термин, который включает макулопапулезную сыпь, эритематозную сыпь, зудящую сыпь, макулярную сыпь, морбиллиформную сыпь, папулезную сыпь, генерализованную сыпь, дерматит, угревой дерматит, аллергический дерматит, атопический дерматит, буллезный дерматит и лекарственную сыпь.

^b - Скелетно-мышечная боль - это сложный термин, который включает боль в спине, боль в костях, скелетно-мышечную боль в груди, миалгию, боль в шее, боль в конечностях и боль в спине.

Описание отдельных нежелательных реакций

Описание отдельных нежелательных реакций – монотерапия ипилимумабом

Иммунные желудочно-кишечные реакции

Применение ипилимумаба связано с серьезными иммунными желудочно-кишечными реакциями. В группе монотерапии ипилимумабом в дозе 3 мг/кг диарея и колит любой степени тяжести были отмечены у 27% и 8% соответственно. Частота тяжелой (3 или 4 степени) диареи и тяжелого (3 или 4 степени) колита составляла по 5 %. Среднее время до начала тяжелых или фатальных (степень 3-5) иммунозависимых желудочно-кишечных реакций составляло 8 недель (от 5 до 13 недель) от начала лечения. В соответствии с рекомендациями по ведению, указанными в протоколе, разрешение (определяемое как улучшение до легкого [Степень 1] или

менее или до серьезности на исходном уровне) происходило в большинстве случаев (90%) со средним временем от начала до разрешения 4 недели (диапазон 0,6). до 22 недель). В клинических испытаниях колит, связанный с иммунитетом, был связан с признаками воспаления слизистой оболочки с изъязвлениями или без них, а также с лимфоцитарной и нейтрофильной инфильтрацией.

Иммунозависимая гепатотоксичность

Ипилимумаб связан с серьезной иммунологической гепатотоксичностью. Фатальная печеночная недостаточность была

сообщалось у < 1% пациентов, получавших монотерапию ипилимумабом в дозе 3 мг/кг. Повышение АСТ и АЛТ любой степени тяжести было зарегистрировано у 1% и 2% пациентов соответственно. Сообщений о тяжелом (3 или 4 степени) повышении АСТ или АЛТ не поступало. Время до развития иммунозависимой гепатотоксичности от умеренной до тяжелой или фатальной (степень 2–5) варьировало от 3 до 9 недель от начала лечения. При соблюдении указаний по ведению, указанных в протоколе, время до разрешения колебалось от 0,7 до 2 недель. В клинических испытаниях биопсия печени пациентов с иммунологической гепатотоксичностью показала признаки острого воспаления (нейтрофилы, лимфоциты и макрофаги). У пациентов, получавших ипилимумаб в дозе, превышающей рекомендуемую, в комбинации с дакарбазином, иммунозависимая гепатотоксичность возникала чаще, чем у пациентов, получавших монотерапию ипилимумабом в дозе 3 мг/кг.

Иммунозависимые кожные побочные реакции

Ипилимумаб связан с серьезными кожными побочными реакциями, которые могут быть связаны с иммунной системой. Смертельно токсичный эпидермальный некролиз (включая ССД) был зарегистрирован у < 1% пациентов, получавших ипилимумаб.

в сочетании с gr100 (см. раздел 5.1). Лекарственные реакции с эозинофилией и системными симптомами (DRESS) редко сообщались при применении ипилимумаба в клинических исследованиях и во время постмаркетингового применения. Сообщалось о случаях пемфигоида во время пострегистрационного применения. В группе монотерапии ипилимумабом в дозе 3 мг/кг сыпь и зуд любой степени тяжести были зарегистрированы у 26% пациентов. Сыпь и зуд, вызванные ипилимумабом, были преимущественно легкими (1-я степень) или умеренными (2-я степень) и реагировали на симптоматическую терапию. Среднее время до начала умеренной или

тяжелые или фатальные (степень 2–5) кожные побочные реакции наблюдались через 3 недели от начала лечения (диапазон от 0,9 до 16 недель). При соблюдении рекомендаций по ведению, указанных в протоколе, в большинстве случаев (87%) наступало разрешение, при этом медиана времени от начала до разрешения составляла 5 недель (диапазон от 0,6 до 29 недель).

Иммунозависимые неврологические реакции

Ипилимумаб связан с серьезными иммунологическими неврологическими реакциями. Смертельный синдром Гийена-Барре был зарегистрирован у < 1% пациентов, получавших ипилимумаб в дозе 3 мг/кг в комбинации с gp100. Симптомы, подобные миастении, также были зарегистрированы у < 1% пациентов, получавших более высокие дозы ипилимумаба в клинических исследованиях.

Иммунозависимая эндокринопатия

В группе монотерапии ипилимумабом в дозе 3 мг/кг гипопитуитаризм любой степени тяжести был зарегистрирован у 4% пациентов. Надпочечниковая недостаточность, гипертиреоз и гипотиреоз любой степени тяжести были зарегистрированы у 2% пациентов. Частота тяжелого (3 или 4 степени) гипопитуитаризма отмечена у 3% пациентов. Время до развития иммунозависимой эндокринопатии от умеренной до очень тяжелой (степень 2–4) варьировало от 7 до почти 20 недель от начала лечения. Иммунозависимая эндокринопатия, наблюдаемая в клинических испытаниях, обычно контролировалась заместительной гормональной терапией.

Описание отдельных нежелательных реакций ниволумаба в комбинации с ипилимумабом

Иммуноопосредованный пневмонит

У пациентов, получавших лечение ниволумабом в дозе 1 мг/кг в комбинации с ипилимумабом в дозе 3 мг/кг при меланоме, частота развития пневмонита, включая интерстициальное заболевание легких, составила 7,8% (35/448). О случаях 2-й, 3-й и 4-й степени сообщалось у 4,7% (21/448), 1,1% (5/448) и 0,2% (1/448) пациентов соответственно. Один случай пневмонита 3-й степени ухудшился в течение 11 дней с летальным исходом. Медиана времени до начала явления составила 2,6 месяца (диапазон: 0,7–12,6). Девяти пациентам (2,0%) потребовалось окончательное прекращение приема ниволумаба в комбинации с ипилимумабом. Двадцать два пациента получали высокие дозы кортикостероидов (не менее 40 мг эквивалента преднизолона) при медиане начальной дозы 1,2 мг/кг (диапазон: 0,4–5,0) в течение медианы продолжительности 4,2 недели (диапазон: 0,7–106,6). Устранение явления произошло у 33

пациентов (94%) с медианой времени до устранения 6,1 недели (диапазон: 0,3–35,1).

У пациентов, получавших лечение ниволумабом в дозе 1 мг/кг в комбинации с ипилимумабом в дозе 3 мг/кг при гепатоцеллюлярном раке, частота развития пневмонита, включая интерстициальное заболевание легких, составила 8,2% (4/49). Случаи 2-й и 4-й степени были зарегистрированы у 4,1% (2/49) и 2,0% (1/49) пациентов соответственно. В этом исследовании не было зарегистрировано ни одного случая 3 или 5 степени. Медиана времени до начала явления составляла 4,9 месяца (диапазон: 1,2–17,5). Устранение явления произошло у 4 пациентов (100%) с медианой до устранения явления 3,2 недели (диапазон: 2,4–9,0).

У пациентов, получавших лечение ниволумабом в дозе 3 мг/кг в комбинации с ипилимумабом в дозе 3 мг/кг при почечноклеточном раке, частота развития пневмонита, включая интерстициальное заболевание легких, составила 6,2% (34/547). Случаи 2 и 3 степени были зарегистрированы у 3,1% (17/547) и 1,1% (6/547) пациентов соответственно. В этом исследовании не было зарегистрировано ни одного случая 4 или 5 степени тяжести. Медиана времени до начала явления составила 2,6 месяца (диапазон: 0,25–20,6). Устранение явления наступило у 31 пациента (91,2%) с медианой до устранения явления 6,1 недели (диапазон: 0,7–85,9⁺).

У пациентов, получавших лечение ниволумабом в дозе 3 мг/кг в комбинации с ипилимумабом в дозе 1 мг/кг при колоректальном раке, частота развития пневмонита составила 5% (6/119). Случаи 2-й и 3-й степени были зарегистрированы у 1,7% (2/119) и 0,8% (1/119) пациентов соответственно. В этом исследовании не было зарегистрировано ни одного случая 4 или 5 степени тяжести. Медиана времени до начала явления составила 2,4 месяца (диапазон: 0,9–3,4). Устранение явления наступило у 5 пациентов (83%) с медианой времени до устранения явления 4,5 недели (диапазон: 1–49,4⁺).

У пациентов, получавших лечение ниволумабом в дозе 3 мг/кг в комбинации с ипилимумабом в дозе 1 мг/кг при немелкоклеточном раке легкого, частота развития пневмонита, включая интерстициальное заболевание легких, составила 8,0% (48/576). Случаи 2-й, 3-й и 4-й степени были зарегистрированы у 4,0% (23/576), 3% (17/576) и 0,3% (2/576) пациентов соответственно. Четыре пациента умерли от пневмонита. Медиана времени до начала явления составила 3,6 месяца (диапазон: 0,9–23,7). Устранение явления наступило у 41 пациента (85,4%), при этом медиана до устранения составила 6,0 недели (диапазон: 0,7–109,4⁺).

У пациентов, получавших лечение ниволумабом в дозе 3 мг/кг в комбинации с ипилимумабом в дозе 1 мг/кг при плоскоклеточном раке пищевода и мезотелиоме плевры, частота развития

пневмонита, включая интерстициальное заболевание легких, составила 7,4% (46/622). Случаи 2-й, 3-й и 4-й степени были зарегистрированы у 3,7% (23/622), 1,1% (7/622) и 0,6% (4/622) пациентов соответственно. Медиана времени до начала явления составила 2,7 месяца (диапазон: 0,3–20,8). Устранение явления произошло у 33 пациентов (71,7%) с медианой до устранения 7,1 недели (диапазон: 0,1⁺–119,3⁺).

Иммуноопосредованный колит

У пациентов, получавших лечение меланомой ниволумабом в дозе 1 мг/кг в комбинации с ипилимумабом в дозе 3 мг/кг, частота диареи или колита составила 46,7% (209/448). Случаи 2-й, 3-й и 4-й степени были зарегистрированы у 13,6% (61/448), 15,8% (71/448) и 0,4% (2/448) пациентов соответственно. О случаях 5 степени тяжести не сообщалось. Медиана времени до начала явления составила 1,2 месяца (от 1 дня до 22,6 месяца). 73 пациентам (16,3%) потребовалось окончательное прекращение приема ниволумаба в комбинации с ипилимумабом. Девяносто шесть пациентов получали высокие дозы кортикостероидов (не менее 40 мг эквивалента преднизолона) при медиане исходной дозы 1,1 мг/кг (диапазон: 0,3–12,5) в течение медианы продолжительности 4,4 недели (диапазон: 0,4–130,1). Устранение явления наступило у 186 пациентов (89%) с медианой времени до устранения 3,0 недели (диапазон: 0,1–159,4⁺).

У пациентов, получавших лечение ниволумабом в дозе 1 мг/кг в комбинации с ипилимумабом в дозе 3 мг/кг при гепатоцеллюлярном раке, частота диареи или колита составила 26,5% (13/49). Случаи 2-й и 3-й степени были зарегистрированы у 2,0% (1/49) и 6,1% (3/49) пациентов соответственно. В этом исследовании не было зарегистрировано ни одного случая 4 или 5 степени. Медиана времени до начала явления составила 1,7 месяца (диапазон: 0,1–20,7). Устранение явления произошло у 13 пациентов (100%) с медианой до устранения явления 4,3 недели (диапазон: 0,6–76,1).

У пациентов, получавших лечение ниволумабом в дозе 3 мг/кг в комбинации с ипилимумабом в дозе 1 мг/кг при почечноклеточном раке, частота диареи или колита составила 28,2% (154/547). Случаи 2-й и 3-й степени были зарегистрированы у 10,4% (57/547) и 4,9% (27/547) пациентов соответственно. О случаях 4 или 5 степени тяжести не сообщалось. Медиана времени до начала явления составила 1,2 месяца (диапазон: 0,0–24,7). Устранение явления произошло у 140 пациентов (91,5%) с медианой устранения явления 2,4 недели (диапазон: 0,1–103,1⁺).

У пациентов, получавших лечение ниволумабом в дозе 3 мг/кг в комбинации с ипилимумабом в дозе 1 мг/кг при колоректальном раке, частота диареи или колита составила 22,7% (27/119).

Случаи 2-й и 3-й степени были зарегистрированы у 4,2% (5/119) и 3,4% (4/119) пациентов соответственно. О случаях 4 или 5 степени тяжести не сообщалось. Медиана времени до начала явления составила 2,1 месяца (диапазон: 0,1–9,5). Устранение явления наступило у 25 пациентов (96,2%) с медианой до устранения явления 1,5 недели (диапазон: 0,1–28,4).

У пациентов, получавших лечение ниволумабом в дозе 3 мг/кг в комбинации с ипилимумабом в дозе 1 мг/кг при немелкоклеточном раке легкого, частота диареи или колита составила 18,2% (105/576). О случаях 2-й, 3-й и 4-й степени сообщалось у 7,5% (43/576), 2,1% (12/576) и 0,3% (2/576) пациентов соответственно. Медиана времени до начала явления составила 2 месяца (диапазон: 0,0–22,5). Устранение явления наступило у 98 пациентов (94,2%) с медианой времени до устранения 2,1 недели (диапазон: 0,1–149,3⁺).

У пациентов, получавших лечение ниволумабом в дозе 3 мг/кг в комбинации с ипилимумабом в дозе 1 мг/кг при плоскоклеточном раке пищевода и мезотелиоме плевры, частота диареи или колита составила 16,7% (104/622). Случаи 2 и 3 степени были зарегистрированы у 5,5% (34/622) и 3,4% (21/622) пациентов соответственно. Медиана времени до начала явления составила 3,3 месяца (диапазон: 0,0–21,7). Устранение явления произошло у 98 пациентов (94,2%) с медианой до устранения 3,1 недели (диапазон: 0,1–100,0⁺).

Иммуноопосредованный гепатит

У пациентов, получавших ниволумаб в комбинации с ипилимумабом частота развития сыпи составляла 65,0% (291/448). Случаи 2-й, 3-й и 4-й степени были зарегистрированы у 6,7% (30/448), 15,4% (69/448) и 1,8% (8/448) пациентов соответственно. О случаях 5 степени тяжести не сообщалось. Медиана времени до начала явления составила 1,5 месяца (от 1 дня до 30,1 месяца). Сорок одному пациенту (9,2%) потребовалось окончательное прекращение приема ниволумаба в комбинации с ипилимумабом. Шестьдесят пациентов получали высокие дозы кортикостероидов (не менее 40 мг эквивалента преднизолона) при медиане исходной дозы 1,2 мг/кг (диапазон: 0,4–5,2) в течение медианы продолжительности 3,8 недели (диапазон: 0,1–138,1). Устранение явления наступило у 124 пациентов (94%) с медианой времени до устранения 5,1 недели (диапазон: 0,1–106,9).

У пациентов, получавших лечение ниволумабом в дозе 1 мг/кг в комбинации с ипилимумабом в дозе 3 мг/кг при гепатоцеллюлярном раке, частота отклонений показателей функции печени составила 26,5% (13/49). Случаи 2-й, 3-й и 4-й степени были зарегистрированы у 4,1% (2/49), 20,4% (10/49) и 2,0% (1/49) пациентов соответственно. В этом исследовании не было зарегистрировано ни одного случая 5-й степени тяжести. Медиана времени до начала явления составила 1,2 месяца (диапазон: 0,7–3,7). Устранение явления произошло у 12 пациентов

(92,3%) с медианой времени до устранения 3,1 недели (диапазон: 0,4–58,7).

У пациентов, получавших лечение ниволумабом в дозе 3 мг/кг в комбинации с ипилимумабом в дозе 1 мг/кг при почечноклеточном раке, частота нарушений функции печени составила 18,5% (101/547). Случаи 2-й, 3-й и 4-й степени были зарегистрированы у 4,8% (26/547), 6,6% (36/547) и 1,6% (9/547) пациентов соответственно. О случаях 5 степени тяжести не сообщалось. Медиана времени до начала явления составила 2,0 месяца (диапазон: 0,4–26,8). Устранение явления произошло у 86 пациентов (85,1%) с медианой устранения явления 6,1 недели (диапазон: 0,1⁺–82,9⁺).

У пациентов, получавших лечение ниволумабом в дозе 3 мг/кг в комбинации с ипилимумабом в дозе 1 мг/кг при колоректальном раке, частота нарушений функции печени составила 19,3% (23/119). Случаи 2-й и 3-й степени были зарегистрированы у 3,4% (4/119) и 10,9% (13/119) пациентов соответственно. О случаях 4 или 5 степени не сообщалось. Медиана времени до начала явления составила 1,6 месяца (диапазон: 0,3–9,8). Устранение явления наступило у 17 пациентов (73,9%) с медианой до устранения 5 недель (диапазон: 0,365,9⁺).

У пациентов, получавших лечение ниволумабом в дозе 3 мг/кг в комбинации с ипилимумабом в дозе 1 мг/кг при немелкоклеточном раке легкого, частота отклонений показателей функции печени составила 15,8% (91/576). Случаи 2, 3 и 4 степени были зарегистрированы у 2,8% (16/576), 7,5% (43/576) и 0,7% (4/576) пациентов соответственно. Медиана времени до начала явления составила 2,4 месяца (диапазон: 0,2–20,3). Устранение явления наступило у 82 пациентов (90,1%) с медианой времени до устранения явления 5,3 недели (диапазон: 0,4–155,1⁺).

У пациентов, получавших лечение ниволумабом в дозе 3 мг/кг в комбинации с ипилимумабом в дозе 1 мг/кг при плоскоклеточном раке пищевода и мезотелиоме плевры, частота отклонений показателей функции печени составила 12,5% (78/622). Случаи 2, 3 и 4 степени были зарегистрированы у 2,3% (14/622), 4,3% (27/622) и 0,5% (3/622) пациентов соответственно. Медиана времени до начала явления составила 1,4 месяца (диапазон: 0,2–20,3). Устранение явления произошло у 68 пациентов (87,2%) с медианой до устранения явления 4,1 недели (диапазон: 1,0–78,3⁺).

Иммуноопосредованный нефрит и почечная дисфункция

У пациентов, получавших лечение ниволумабом 1 мг/кг в комбинации с ипилимумабом 3 мг/кг при меланоме, частота нефрита и нарушения функции почек составила 5,1% (23/448). Случаи 2-й, 3-й и 4-й степени были зарегистрированы у 1,6% (7/448), 0,9% (4/448) и 0,7% (3/448)

пациентов соответственно. О случаях 5 степени тяжести не сообщалось. Медиана времени до начала явления составила 2,6 месяца (диапазон: 0,5–21,8). Пяти пациентам (1,1%) потребовалось окончательное прекращение приема ниволумаба в комбинации с ипилимумабом. Четыре пациента получали высокие дозы кортикостероидов (не менее 40 мг эквивалента преднизолона) при медиане исходной дозы 2,1 мг/кг (диапазон: 1,2–6,6) в течение медианы продолжительности 2,5 недели (диапазон: 0,1–6,9). Устранение явления наступило у 21 пациента (91%) с медианой времени до устранения явления 2,1 недели (диапазон: 0,1–125,1⁺).

У пациентов, получавших лечение ниволумабом в дозе 1 мг/кг в комбинации с ипилимумабом в дозе 3 мг/кг при гепатоцеллюлярном раке, частота нефрита или почечной дисфункции составила 0% (0/49).

У пациентов, получавших лечение ниволумабом в дозе 3 мг/кг в комбинации с ипилимумабом в дозе 1 мг/кг при почечноклеточном раке, частота нефрита или почечной дисфункции составила 8,8% (48/547). Случаи 2-й, 3-й и 4-й степени были зарегистрированы у 4,4% (24/547), 0,7% (4/547) и 0,5% (3/547) пациентов соответственно. О случаях 5 степени тяжести не сообщалось. Медиана времени до начала явления составила 2,1 месяца (диапазон: 0,0–16,1)²¹¹. Устранение явления произошло у 37 пациентов (77,1%) с медианой устранения явления 13,2 недели (диапазон: 0,1⁺–106,0⁺).

У пациентов, получавших лечение ниволумабом в дозе 3 мг/кг в комбинации с ипилимумабом в дозе 1 мг/кг при колоректальном раке, частота нефрита или почечной дисфункции составила 5% (6/119). Случаи 4 степени были зарегистрированы у 1,7% (2/119) пациентов. О случаях 2, 3 или 5 степени не сообщалось. Медиана времени до начала явления составила 2,9 месяца (диапазон: 0,3–8,3). Устранение явления наступило у 5 пациентов (83,3%) с медианой до устранения явления 6,3 недели (диапазон: 2,7–20,6⁺).

У пациентов, получавших лечение ниволумабом в дозе 3 мг/кг в комбинации с ипилимумабом в дозе 1 мг/кг при немелкоклеточном раке легкого, частота нефрита или почечной дисфункции составила 4,3% (25/576). Случаи 2, 3 и 4 степени были зарегистрированы у 1,4% (8/576), 0,5% (3/576) и 0,2% (1/576) пациентов соответственно. Медиана времени до начала явления составила 4,9 месяца (диапазон: 0,5–21,2). Устранение явления наступило у 23 пациентов (92,0%) с медианой времени до устранения явления 2,4 недели (диапазон: 0,3–152,4⁺).

У пациентов, получавших лечение ниволумабом в дозе 3 мг/кг в комбинации с ипилимумабом в дозе 1 мг/кг при плоскоклеточном раке пищевода и мезотелиоме плевры, частота почечной дисфункции составила 3,7% (23/622). Случаи 2 и 3 степени были зарегистрированы у 1,4%

(9/622) и 1,0% (6/622) пациентов соответственно. Медиана времени до начала явления составила 2,8 месяца (диапазон: 0,3–14,4). Устранение явления произошло у 17 пациентов (73,9%) с медианой до устранения явления 9,6 недели (диапазон: 0,7–142,3⁺).

Иммуноопосредованная эндокринопатия

У пациентов, получавших лечение ниволумабом 1 мг/кг в комбинации с ипилимумабом 3 мг/кг при меланоме, частота заболеваний щитовидной железы составила 25,2% (113/448). Заболевания щитовидной железы 2-й и 3-й степени были отмечены у 14,5% (65/448) и 1,3% (6/448) пациентов соответственно. Гипофизит 2-й и 3-й степени встречался у 5,8 % (26/448) и 2,0 % (9/448) пациентов соответственно. Гипопитуитаризм 2-й и 3-й степени наблюдался у 0,4% (2/448) и 0,7% (3/448) пациентов соответственно. Надпочечниковая недостаточность 2-й, 3-й и 4-й степени наблюдалась у 1,6% (7/448), 1,3% (6/448) и 0,2% (1/448) пациентов соответственно. Сахарный диабет 2-й, 3-й и 4-й степени и диабетический кетоацидоз 4-й степени были зарегистрированы у 0,2% (1/448) пациентов. Сообщений об эндокринопатии 5 степени не поступало. Медиана времени до начала этих эндокринопатий составила 1,9 месяца (диапазон: 1 день – 28,1 месяца). Двенадцать пациентов (2,7%) нуждались в прекращении приема ниволумаба в комбинации с ипилимумабом. Тридцать восемь пациентов получали высокие дозы кортикостероидов (не менее 40 мг эквивалентов преднизолона) при медиане исходной дозы 1,0 мг/кг (диапазон: 0,4–9,3) в течение медианы продолжительности 2,8 недели (диапазон: 0,1–12,7). Устранение явления наступило у 64 пациентов (45%). Время до устранения явления колебалось от 0,4 до 155,4⁺ недель.

У пациентов, получавших лечение ниволумабом 1 мг/кг в комбинации с ипилимумабом 3 мг/кг при гепатоцеллюлярном раке, частота заболеваний щитовидной железы составила 22,4% (11/49). Заболевания щитовидной железы 2 степени были зарегистрированы у 16,3% (8/49) пациентов. Гипофизит возник у 0% (0/49) пациентов. Гипопитуитаризм возник у 2,0% (1/49) пациентов. Надпочечниковая недостаточность возникла у 14,3% (7/49) пациентов. Надпочечниковая недостаточность 2-й и 3-й степени наблюдалась у 12,2% (6/49) и 2,0% (1/49) пациентов соответственно. Сахарный диабет возник у 0% (0/49) пациентов. Эндокринопатия 5 степени не зарегистрирована. Медиана времени до начала этих эндокринопатий составила 2,8 месяца (диапазон: 1,3–16,2). Устранение явления произошло у 5 пациентов (31,3%). Время до устранения явления колебалось от 1,9 до 145,6⁺ недель.

У пациентов, получавших лечение ниволумабом в дозе 3 мг/кг в комбинации с ипилимумабом в дозе 1 мг/кг при почечноклеточном раке, частота заболеваний щитовидной железы составила 27,2% (149/547). Заболевания щитовидной железы 2-й и 3-й степени были отмечены у 15,7%

(86/547) и 1,3% (7/547) пациентов соответственно. Гипофизит возник у 4,0% (22/547) пациентов. Случаи 2-й, 3-й и 4-й степени были зарегистрированы у 0,5% (3/547), 2,4% (13/547) и 0,4% (2/547) пациентов соответственно. Гипопитуитаризм 2 степени наблюдался у 0,4% (2/547) пациентов. Надпочечниковая недостаточность 2-й, 3-й и 4-й степени (включая вторичную надпочечниковую недостаточность) наблюдалась у 2,9% (16/547), 2,2% (12/547) и 0,4% (2/547) пациентов соответственно. Сообщалось о сахарном диабете, в том числе сахарном диабете 1 типа (3 степени 2, 2 степени 3 и 3 степени 4) и диабетическом кетоацидозе (1 степень 4). Сообщений об эндокринопатии 5 степени не поступало. Медиана времени до начала этих эндокринопатий составила 1,9 месяца (диапазон: 0,0–22,3). Устранение явления наступило у 76 пациентов (42,7%). Время до устранения явления колебалось от 0,4 до 130,3⁺ недель.

У пациентов, получавших лечение ниволумабом в дозе 3 мг/кг в комбинации с ипилимумабом в дозе 1 мг/кг при почечноклеточном раке, частота заболеваний щитовидной железы составила 20,2% (24/119). Заболевания щитовидной железы 2-й и 3-й степени были зарегистрированы у 10,9% (13/119) и 2,5% (3/119) пациентов соответственно. Гипофизит возник у 2,5% (3/119) пациентов. Случаи 2-й и 3-й степени были зарегистрированы у 0,8% (1/119) и 1,7% (3/119) пациентов соответственно. Случаи 2-й и 3-й степени были зарегистрированы у 0,8% (1/119) и 0,8% (1/119) пациентов соответственно. Надпочечниковая недостаточность 2 и 3 степени (включая вторичную надпочечниковую недостаточность) наблюдалась у 4,2% (5/119) и 1,7% (2/119) пациентов соответственно. Сахарный диабет не зарегистрирован. Сообщений об эндокринопатии 5 степени не поступало. Медиана времени до начала этих эндокринопатий составила 2,1 месяца (диапазон: 0,7–9,8). Устранение явления наступило у 12 пациентов (40%). Время устранения явления колебалось от 1,6 до 93,1⁺ недель.

У пациентов, получавших лечение ниволумабом в дозе 3 мг/кг в комбинации с ипилимумабом в дозе 1 мг/кг при немелкоклеточном раке легкого, частота заболеваний щитовидной железы составила 20,0% (115/576). Заболевания щитовидной железы 2-й, 3-й и 4-й степени были зарегистрированы у 10,6% (61/576), 0,3% (2/576) и 0,2% (1/576) пациентов соответственно. Гипофизит возник у 2,1% (12/576) пациентов. Случаи 2-й, 3-й и 4-й степени были зарегистрированы у 0,7% (4/576), 0,9% (5/576) и 0,2% (1/576) пациентов соответственно. Гипопитуитаризм 2-й и 3-й степени возник у 0,2% (1/576) и 0,5% (3/576) пациентов соответственно. Надпочечниковая недостаточность 2-й и 3-й степени встречалась у 1% (6/576) и 1,7% (10/576) пациентов соответственно. Сахарный диабет, в том числе сахарный диабет 1 типа, развился у 0,9% (5/576) пациентов (1 степень 2, 3 степени 3 и 1

степень 4). Медиана времени до начала этих эндокринопатий составила 2,3 месяца (диапазон: 0,5-16,1). Устранение явления наступило у 57 пациентов (41,9%). Время до устранения явления колебалось от 0,7 до 176,6⁺ недель.

У пациентов, получавших лечение ниволумабом в дозе 3 мг/кг в комбинации с ипилимумабом в дозе 1 мг/кг при плоскоклеточном раке пищевода и мезотелиоме плевры, частота заболеваний щитовидной железы составила 18,2% (113/622). Заболевания щитовидной железы 2-й и 3-й степени сообщались у 7,9% (49/622) и 0,5% (3/622) пациентов соответственно. Гипофизит возник у 2,4% (15/622) пациентов. Случаи 2 степени были зарегистрированы у 1,3% (8/622) пациентов. Гипопитуитаризм 2-й и 3-й степени наблюдался у 1,3% (8/622) и 1,3% (8/622) пациентов соответственно. Надпочечниковая недостаточность 2-й, 3-й и 4-й степени (включая вторичную надпочечниковую недостаточность) наблюдалась у 2,3% (14/622), 1,3% (8/622) и 0,2% (1/622) пациентов соответственно. Сообщалось о сахарном диабете, включая сахарный диабет 1-го типа и фульминантный сахарный диабет 1-го типа (3 пациента со степенью 2 и 2 со степенью 3). Медиана времени до начала этих эндокринопатий составила 2,4 месяца (диапазон: 0,4–20,8). Устранения явления произошло у 42 пациентов (30%). Время до устранения явления колебалось от 0,3 до 154,0⁺ недель.

Иммуноопосредованные нежелательные реакции со стороны кожи

У пациентов, получавших лечение ниволумабом 1 мг/кг в комбинации с ипилимумабом 3 мг/кг при меланоме, частота сыпи составила 65,0% (291/448). Случаи 2 и 3 степени были зарегистрированы у 20,3% (91/448) и 7,6% (34/448) пациентов соответственно. О случаях 4 или 5 степени не сообщалось. Медиана времени до начала явления составила 0,5 месяца (от 1 дня до 19,4 месяца). Сорок одному пациенту (0,9%) потребовалось окончательное прекращение приема ниволумаба в комбинации с ипилимумабом. Двадцать один пациент получал высокие дозы кортикостероидов (не менее 40 мг эквивалента преднизолона) при медиане исходной дозы 0,9 мг/кг (диапазон: 0,3–1,8) в течение медианы продолжительности 1,6 недели (диапазон: 0,3–17,0). Устранение явления наступило у 191 пациента (66%) с медианой времени до устранения 11,4 недели (диапазон: 0,1–150,1⁺).

У пациентов, получавших лечение ниволумабом 1 мг/кг в комбинации с ипилимумабом 3 мг/кг при гепатоцеллюлярном раке, частота сыпи составила 59,2% (29/49). Случаи 2-й и 3-й степени были зарегистрированы у 16,3% (8/49) и 8,2% (4/49) пациентов соответственно. В этом исследовании не было зарегистрировано ни одного случая 4 или 5 степени. Медиана времени до начала явления составила 0,7 месяца (диапазон: 0–6,7). Устранение явления произошло у 16 пациентов (55,2%) с медианой до устранения явления 63,1 недели (диапазон: 0,6–149,1⁺).

У пациентов, получавших лечение ниволумабом в дозе 3 мг/кг в комбинации с ипилимумабом в дозе 1 мг/кг при почечноклеточном раке, частота сыпи составила 48,8% (267/547). Случаи 2-й и 3-й степени были зарегистрированы у 13,7% (75/547) и 3,7% (20/547) пациентов соответственно. О случаях 4 или 5 степени тяжести не сообщалось. Медиана времени до начала явления составила 0,9 месяца (диапазон: 0,0–17,9). Устранение явления произошло у 192 пациентов (72,2%) с медианой устранения явления 11,6 недели (диапазон: 0,1–126,7⁺).

У пациентов, получавших лечение ниволумабом в дозе 3 мг/кг в комбинации с ипилимумабом в дозе 1 мг/кг при колоректальном раке, частота развития пневмонита составила 5% (6/119). Случаи 2-й и 3-й степени были зарегистрированы у 9,2% (1/119) и 4,2% (5/119) пациентов соответственно. О случаях 4 или 5 степени тяжести не сообщалось. Медиана времени до начала явления составила 1,2 месяца (диапазон: 0,1–8,8). Устранение явления наступило у 24 пациентов (70,6%) с медианой до устранения явления 9 недель (диапазон: 0,4–106⁺).

У пациентов, получавших лечение ниволумабом в дозе 3 мг/кг в комбинации с ипилимумабом в дозе 1 мг/кг при немелкоклеточном раке легкого, частота сыпи составила 34,0% (196/576). О случаях 2-й и 3-й степени сообщалось у 10,6% (61/576) и 4,2% (24/576) пациентов соответственно. Медиана времени до начала явления составила 1,0 месяца (диапазон: 0,0–18). Устранение явления наступило у 148 пациентов (75,5%) с медианой устранения явления 9,9 недель (диапазон: 0,1–165,0⁺).

У пациентов, получавших ниволумаб в дозе 3 мг/кг в комбинации с ипилимумабом в дозе 1 мг/кг при плоскоклеточном раке пищевода и мезотелиоме плевры, частота сыпи составила 35,0% (218/622). Случаи 2, 3 и 4 степени были зарегистрированы у 11,3% (70/622), 3,4% (21/622) и 0,2% (1/622) пациентов соответственно. Медиана времени до начала явления составила 1,1 месяца (диапазон: 0,0–22,3). Явление устранялось у 148 пациентов (68,2%) с медианой времени до устранения явления 11,9 недель (диапазон: 0,3–146,6⁺).

Инфузионные реакции

У пациентов, получавших лечение ниволумабом в дозе 1 мг/кг в комбинации с ипилимумабом в дозе 3 мг/кг при меланоме, частота реакций гиперчувствительности/инфузионных реакций составила 3,8% (17/448); все были 1 или 2 степени тяжести. Случаи 2 степени были зарегистрированы у 2,2% (10/448) пациентов. О случаях 3-5 степени тяжести не сообщалось.

У пациентов, получавших лечение ниволумабом в дозе 1 мг/кг в комбинации с ипилимумабом

в дозе 3 мг/кг при гепатоцеллюлярном раке, частота реакций гиперчувствительности/инфузионных реакций составила 8,2% (4/49); все были 1 или 2 степени тяжести. О случаях 3–5 степени тяжести не сообщалось.

У пациентов, получавших лечение ниволумабом в дозе 3 мг/кг в комбинации с ипилимумабом в дозе 1 мг/кг при почечноклеточном раке, частота реакций гиперчувствительности/инфузионных реакций составила 4,0% (22/547); все были 1 или 2 степени тяжести. Случаи 2 степени были зарегистрированы у 2,4% (13/547) пациентов. О случаях 3–5 степени тяжести не сообщалось.

У пациентов, получавших лечение ниволумабом в дозе 3 мг/кг в комбинации с ипилимумабом в дозе 1 мг/кг при колоректальном раке, частота реакций гиперчувствительности/инфузионных реакций составила 3,4% (4/119); все были 2 степени тяжести. О случаях 3–5 степени тяжести не сообщалось.

У пациентов, получавших лечение ниволумабом в дозе 3 мг/кг в комбинации с ипилимумабом в дозе 1 мг/кг при немелкоклеточном раке легкого, частота реакций гиперчувствительности/инфузионных реакций составила 4,0% (23/576); все они были 1 или 2 степени тяжести. Случаи 2 степени были зарегистрированы у 2,4% (14/576) пациентов.

У пациентов, получавших лечение ниволумабом в дозе 3 мг/кг в комбинации с ипилимумабом в дозе 1 мг/кг при плоскоклеточном раке пищевода и мезотелиоме плевры, частота реакций гиперчувствительности/инфузии составила 7,2% (45/622); случаи 1, 2 и 3 степени были зарегистрированы у 3,4% (21/622), 3,2% (20/622) и 0,6% (4/622) пациентов соответственно.

Описание отдельных нежелательных реакций ниволумаба в комбинации с ипилимумабом и химиотерапией

Иммуноопосредованный пневмонит

У пациентов, получавших лечение ниволумабом в дозе 360 мг в комбинации с ипилимумабом в дозе 1 мг/кг и химиотерапией при немелкоклеточном раке легкого, частота развития пневмонита, включая интерстициальное заболевание легких, составила 5,3% (19/358). Случаи 2, 3 и 4 степени были зарегистрированы у 2,2% (8/358), 1,1% (4/358) и 0,6% (2/358) пациентов соответственно. О случаях 5-й степени тяжести не сообщалось. Медиана времени до начала явления составила 18,1 недели (диапазон: 0,6–52,4). Устранение явления наступило у 14 пациентов (74%) с медианой времени до устранения явления 4,3 недели (диапазон: 0,7–27,9⁺).

Иммуноопосредованный колит

У пациентов, получавших лечение ниволумабом в дозе 360 мг в комбинации с ипилимумабом

в дозе 1 мг/кг и химиотерапией при немелкоклеточном раке легкого, частота возникновения диареи или колита составила 22,3% (80/358). Случаи 2-й, 3-й, 4-й и 5-й степени были зарегистрированы у 7% (25/358), 5% (18/358), 0,3% (1/358) и 0,3% (1/358) пациентов соответственно. Медиана времени до начала явления составила 5,1 недели (диапазон: 0,1-53,6). Устранение явления наступило у 70 пациентов (87,5%) с медианой устранения явления до 1,4 недели (диапазон: 0,1–76,9⁺).

Иммуноопосредованный гепатит

У пациентов, получавших лечение ниволумабом в дозе 360 мг в комбинации с ипилимумабом в дозе 1 мг/кг и химиотерапией при немелкоклеточном раке легкого, частота отклонений от нормы показателей функции печени составила 13,4% (48/358). Случаи 2-й, 3-й и 4-й степени были зарегистрированы у 3,1% (11/358), 3,4% (12/358) и 1,1% (4/358) пациентов соответственно. О случаях 5-й степени тяжести не сообщалось. Медиана времени до начала явления составила 10,6 недели (диапазон: 1,1–68,3). Устранение явления наступило у 37 пациентов (80,4%) с медианой времени до устранения явления 5 недель (диапазон: 0,3⁺45,0⁺).

Иммуноопосредованный нефрит и почечная дисфункция

У пациентов, получавших лечение ниволумабом в дозе 360 мг в комбинации с ипилимумабом в дозе 1 мг/кг и химиотерапией при немелкоклеточном раке легкого, частота возникновения диареи или колита составила 7% (25/358). Случаи 2, 3 и 4 степени были зарегистрированы у 2,2% (8/358), 1,7% (6/358) и 0,6% (2/358) пациентов соответственно. О случаях 5-й степени тяжести не сообщалось. Медиана времени до начала явления составила 10,6 недели (диапазон: 0,1–51,3). Устранение явления наступило у 14 пациентов (56%) с медианой времени до устранения явления 6,3 недели (диапазон: 0,1⁺-82,9⁺).

Иммуноопосредованная эндокринопатия

У пациентов, получавших лечение ниволумабом в дозе 360 мг в комбинации с ипилимумабом в дозе 1 мг/кг и химиотерапией при немелкоклеточном раке легкого, частота возникновения заболевания щитовидной железы составили 24% (86/358). Заболевания щитовидной железы 2-й и 3-й степени были отмечены у 12,3% (44/358) и 0,3% (1/358) пациентов соответственно. Гипофизит возник у 1,4% (5/358) пациентов. Случаи 2-й и 3-й степени были зарегистрированы у 0,6% (2/358) и 0,8% (3/358) пациентов соответственно. Гипопитуитаризм 2 степени возник у 0,3% (1/358) пациентов. Надпочечниковая недостаточность 2-й и 3-й степени наблюдалась у 1,7% (6/358) и 1,4% (5/358) пациентов соответственно. О сахарном диабете, в том числе сахарном диабете 1 типа, не сообщалось. Сообщения об эндокринопатии 5-й степени отсутствовали. Медиана времени до начала этих

эндокринопатий составила 12,1 недели (диапазон: 1,9–58,3). Устранение явления наступило у 30 пациентов (35,3%). Время до устранения колебалось от 1,4 до 72,4⁺ недель.

Иммуноопосредованные нежелательные реакции со стороны кожи

У пациентов, получавших лечение ниволумабом в дозе 360 мг в комбинации с ипилимумабом в дозе 1 мг/кг и химиотерапией при немелкоклеточном раке легкого, частота возникновения сыпи составила 37,7% (135/358). Случаи 2, 3 и 4 степени были зарегистрированы у 11,5% (41/358), 4,2% (14/358) и 0,3% (1/358) пациентов соответственно. О случаях 5-й степени тяжести не сообщалось. Медиана времени до начала явления составила 3,3 недели (диапазон: 0,1–83,1). Устранение явления наступило у 96 пациентов (71,6%) с медианой времени до устранения явления 9,4 недели (диапазон: 0,1⁺–84,1⁺).

Инфузионные реакции

У пациентов, получавших лечение ниволумабом в дозе 360 мг в комбинации с ипилимумабом в дозе 1 мг/кг и химиотерапией при немелкоклеточном раке легкого, частота возникновения реакций гиперчувствительности/инфузий составила 4,7% (17/358). Случаи 2, 3 и 4 степени были зарегистрированы у 2,2% (8/358), 0,3% (1/358) и 0,3% (1/358) пациентов соответственно. О случаях 5 степени тяжести не сообщалось.

Иммуногенность

Препарат Ервой, как и другие моноклональные антитела, обладает иммуногенностью.

У 1,1% пациентов, получавших терапию препаратом Ервой, наблюдалось образование антител к ипилимумабу. Нейтрализация антител у пациентов не определялась. У пациентов, с определяющимися антителами к ипилимумабу инфузионных реакций не наблюдалось.

Среди пациентов, получавших ипилимумаб в сочетании с ниволумабом и подлежащих оценке на наличие антител к ниволумабу, частота появления антител к ниволумабу составляла 26% при применении ниволумаба 3 мг/кг и ипилимумаба 1 мг/кг каждые 3 недели 36,7% и 25,7% с ниволумабом 3 мг/кг каждые 2 недели и ипилимумабом 1 мг/кг каждые 6 недель при НМРЛ и злокачественной мезотелиоме плевры, соответственно, 37,8% с ниволумабом 1 мг/кг и ипилимумабом 3 мг/кг каждые 3 недели. Частота нейтрализующих антител против ниволумаба составляла 0,5% при приеме ниволумаба 3 мг/кг и ипилимумаба 1 мг/кг каждые 3 недели, 1,4% и 0,7% при приеме ниволумаба 3 мг/кг каждые 2 недели и ипилимумаба 1 мг/кг каждые 6 недель. НМРЛ и злокачественная мезотелиома плевры, соответственно, и 4,6% с ниволумабом в дозе 1 мг/кг и ипилимумабом в дозе 3 мг/кг каждые 3 недели. Из пациентов, которых можно было оценить на наличие антител против ипилимумаба, частота антител к ипилимумабу

варьировала от 6,3 до 13,7% и нейтрализующие антитела против ипилимумаба варьировались от 0 до 0,4%.

Из пациентов, получавших ниволумаб в сочетании с ипилимумабом и химиотерапия на основе платины и с возможностью оценки на наличие антител против ниволумаба, частота встречаемости антител против ниволумаба составила 33,8%, а частота нейтрализующих антител - 2,6%. Среди пациентов, которые лечились ниволумабом в сочетании с ипилимумабом и химиотерапией и могли оцениваться на наличие антител к ипилимумабу или нейтрализующих антител против ипилимумаба, частота встречаемости антител составляла 7,5%, а нейтрализующих антител - 1,6%.

Хотя клиренс ниволумаба увеличивался примерно на 20% при наличии антител против ниволумаба, не было доказательств потери эффективности или изменения профиля токсичности в присутствии антител к ниволумабу. При введении в комбинации с ниволумабом клиренс ипилимумаба не изменялась в присутствии антител против ипилимумаба, и не было доказательств изменения профиля токсичности.

Данные пострегистрационных исследований

Во время пострегистрационного применения ипилимумаба были зафиксированы следующие побочные реакции. Данные основаны на спонтанных сообщениях при неизвестном размере популяции, что делает невозможным оценить их частоту.

Нарушения со стороны органа зрения: синдром Фогта-Коянаги-Харада.

Нарушения со стороны иммунной системы: отторжение трансплантата паренхиматозных органов, болезнь трансплантат против хозяина.

Со стороны крови и лимфатической системы: гемофагоцитарный лимфогистиоцитоз (ГЛГ), аутоиммунная гемолитическая анемия

Со стороны сердца: перикардит.

Дети

Типы побочных реакций у детей в возрасте 12 лет и старше соответствовали побочным реакциям, наблюдаемым у взрослых, никаких новых или неожиданных побочных реакций не наблюдалось.

Сообщение о подозреваемых нежелательных реакциях

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

Российская Федерация

Федеральная служба по надзору в сфере здравоохранения (Росздравнадзор)

Адрес: 109012, г. Москва, Славянская площадь, д. 4, строение 1

Телефон: +7 (800) 550-99-03

Электронная почта: pharm@roszdravnadzor.gov.ru

Сайт в информационно телекоммуникационной сети

«Интернет»: <https://www.roszdravnadzor.gov.ru>

Республика Казахстан

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

Адрес: 010000, Республика Казахстан, г. Астана, район Байконур, ул. А.Иманова, 13 (БЦ «Нурсаулет 2»)

Телефон: +7 (7172) 235 135

Электронная почта: farm@dari.kz

Сайт в информационно телекоммуникационной сети «Интернет»: www.ndda.kz

4.9. Передозировка

Максимальная переносимая доза препарата Ервой не установлена. В клинических исследованиях использовались дозы препарата до 20 мг/кг включительно; при введении этой дозы очевидных токсических эффектов препарата не было выявлено.

При передозировке лечение должно заключаться в симптоматической лекарственной терапии в соответствии с возникающими побочными реакциями при тщательном наблюдении за пациентом.

5. ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

5.1. Фармакодинамические свойства

Фармакотерапевтическая группа: противоопухолевые средства; моноклональные антитела и их конъюгаты с лекарственными средствами; другие моноклональные антитела и их конъюгаты с лекарственными средствами

Код АТХ: L01FX04.

Механизм действия

Ипилимумаб является рекомбинантным человеческим моноклональным антителом, связывающимся с цитотоксическим Т-лимфоцит-ассоциированным антигеном 4 (CTLA-4). CTLA-4 является ключевым регулятором активации Т-лимфоцитов. Ипилимумаб является ингибитором CTLA-4. Ипилимумаб блокирует тормозные сигналы каскада CTLA-4, увеличивая количество противоопухолевых Т-хэлперов, которые в свою очередь вызывают рост числа прямых Т-киллеров. Показано, что блокада CTLA-4 также уменьшает регуляторную функцию Т-клеток, что может приводить к усилению иммунного противоопухолевого ответа. Ипилимумаб может селективно уменьшать количество Т регуляторных клеток в области опухоли, приводя к росту отношения противоопухолевых Т-хэлперов к Т регуляторам, что способствует гибели опухолевых клеток.

5.2. Фармакокинетические свойства

Фармакокинетику ипилимумаба изучали у пациентов с прогрессирующей меланомой, получавших ипилимумаб в дозах от 0,3 до 10 мг/кг каждые 3 недели, совокупно – 4 дозы. Установлено, что в изученном диапазоне доз максимальная и минимальная концентрации ($C_{\text{макс.}}$ и $C_{\text{мин.}}$, соответственно), а также площадь под кривой «концентрация/время» (AUC) пропорциональны введенной дозе. При повторном введении каждые 3 недели клиренс не зависел от времени; минимальная системная кумуляция наблюдалась при индексе кумуляции 1,5 и менее. Равновесная концентрация ипилимумаба в плазме достигалась при введении 3-ей дозы. На основании данных популяционного фармакокинетического анализа ипилимумаба достигались следующие средние значения (коэффициент изменчивости, %): средний конечный период полувыведения составил 15,4 суток (34,4%); средний системный клиренс – 16,8 мл/ч (38,1%); средний объем распределения при равновесной концентрации – 7,47 л (10,1%). При введении в дозе 3 мг/кг средняя минимальная равновесная концентрация ипилимумаба

(коэффициент изменчивости, %) в плазме крови составляла 19,4 мкг/мл (74,6%). Площадь под кривой «концентрация/время» (AUC) у детей 12 лет и старше сопоставима с показателями у взрослых, получавших такую же дозу (мг/кг) препарата.

Клиренс ипилимумаба возрастал при увеличении массы тела пациента, а также при повышении активности лактатдегидрогеназы; однако коррекции дозы в этих случаях не требуется. Клиренс не зависит от возраста и пола пациента, функции печени, функции почек, статуса физической активности пациента, статуса HLA-A2*0201, а также от предшествующей противоопухолевой терапии. Среднее геометрическое значение клиренса у детей 12 лет и старше составляло 8,72 мл/ч.

Препарат Ервой в комбинации с ниволумабом

При применении ипилимумаба в дозе 3 мг/кг в комбинации с ниволумабом в дозе 1 мг/кг, ниволумаб не оказывал влияния на клиренс ипилимумаба. При применении в комбинации, в присутствии антител к ипилимумабу, клиренс ипилимумаба не изменялся.

При применении ипилимумаба в дозе 1 мг/кг в комбинации с ниволумабом в дозе 3 мг/кг, клиренс ипилимумаба и ниволумаба не изменялся по сравнению с монотерапией ипилимумабом. При применении в комбинации, в присутствии антител к ипилимумабу, клиренс ипилимумаба не изменялся, а клиренс ниволумаба в присутствии антител к ниволумабу увеличивался на 20%.

6. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

6.1. Перечень вспомогательных веществ

Трометамола гидрохлорид

Натрия хлорид

Маннитол

Пентетовая кислота

Полисорбат 80

Натрия гидроксид (для коррекции pH)

Хлористоводородная кислота (для коррекции pH)

Вода для инъекций

6.2. Несовместимость

В связи с отсутствием исследований совместимости, данный лекарственный препарат не следует смешивать с другими лекарственными препаратами.

6.3. Срок годности (срок хранения)

Невскрытый флакон:

3 года.

После вскрытия флакона:

С точки зрения микробиологической чистоты, приготовленный раствор должен использоваться немедленно. В противном случае приготовленный раствор можно хранить до 24 часов при температуре (2 – 8 °C) или при комнатной температуре (20 до 25 °C).

6.4. Особые меры предосторожности при хранении

Хранить при температуре от 2 до 8 °C в защищенном от света месте.

Не замораживать!

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

6.5. Характер и содержание первичной упаковки

По 10,7 мл во флакон прозрачного бесцветного стекла типа I, укупоренный бутилрезиновой пробкой и алюминиевым колпачком с защитной пластиковой крышкой.

По 1 флакону вместе с листком-вкладышем помещают в пачку картонную.

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

Инструкции по приготовлению препарата

Приготовление раствора для инфузий

- Разбавленный раствор для инфузий готовят в асептических условиях.
- Перед введением препарата следует осмотреть содержимое флакона на наличие посторонних частиц и изменение цвета.

- **Нельзя вводить препарат при наличии в нем посторонних частиц, а также если раствор стал мутным или его цвет изменился.**
- Препарат может использоваться после разведения стерильным 0,9% раствором натрия хлорида для инфузий или стерильным 5% раствором декстрозы для инфузий до концентрации от 1 до 4 мг/мл. Приготовленный раствор перемешивают путем осторожного переворачивания емкости для инфузий.
- **Не встряхивать флакон перед использованием!**
- Определяют количество флаконов препарата, необходимых для введения.
- Перед введением препарата следует выдержать его при комнатной температуре около 5 минут.
- Удаляют защитную пластиковую крышку с флакона. Пробку флакона протирают стерильной ватой, смоченной в спирте.
- Переносят необходимый объем препарата (концентрация 5 мг/мл) с помощью стерильного шприца во флакон стерильной инфузионной системы.
- **Препарат Ервой совместим со следующими типами оборудования для инфузий:**
 - ✓ Стекланные флаконы, поливинилхлоридные (PVC) и неполивинилхлоридные (non-PVC) мешки для инфузий;
 - ✓ Поливинилхлоридные (PVC) системы для внутривенного введения;
 - ✓ Полиэфирсульфоновые (размер пор: 0,2 или 1,2 мкм) и нейлоновые (размер пор: 0,2 мкм) проточные фильтры для инфузионных систем.
- Приготовленный раствор перемешивают путем осторожного переворачивания емкости для инфузий.
- Не смешивать препарат Ервой с другими лекарственными препаратами в одном сосуде для инфузий и не вводить его одновременно с другими препаратами для инфузий. С точки зрения микробиологической чистоты, приготовленный раствор должен использоваться немедленно. В противном случае приготовленный раствор можно хранить до 24 часов при температуре (2 – 8 °C) или при комнатной температуре (20 до 25 °C).
- Пустые и частично использованные флаконы с препаратом должны быть утилизированы согласно местным рекомендациям.

7. ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

Бристол-Майерс Сквибб Компани, США

Пересечение Шоссе 206 и Провинс Лайн Роуд, Принстон, Нью-Джерси 08543, США

Bristol-Myers Squibb Company, USA

Route 206 and Province Line Road, Princeton, New Jersey 08543, USA

7.1. ПРЕДСТАВИТЕЛЬ ДЕРЖАТЕЛЯ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ.

Претензии потребителей направлять по адресу:

Российская Федерация

ООО «Свикс Хэлскеа»,

105064, г. Москва, ул. Земляной вал, дом 9

Тел.: +7 (495) 229-06-61

Электронная почта: russia.info@swixxbiopharma.com

Республика Казахстан

ТОО «Swixx Biopharma (Свикс Биофарма)»

Юридический адрес: Республика Казахстан 050012, г. Алматы, ул. Жамбыла, д. 100

Фактический адрес: Республика Казахстан 050012, г. Алматы, ул. Жамбыла, д. 100

тел.: +7 (727) 355 85 05

Электронная почта: kazakhstan.info@swixxbiopharma.com

8. НОМЕР РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

ЛП-№(000196)-(РГ-RU)

9. ДАТА ПЕРВИЧНОЙ РЕГИСТРАЦИИ (ПОДТВЕРЖДЕНИЯ РЕГИСТРАЦИИ, ПЕРЕРЕГИСТРАЦИИ)

Дата первой регистрации: 12.04.2021

10. ДАТА ПЕРЕСМОТРА ТЕКСТА

Общая характеристика лекарственного препарата Ервой доступна на информационном портале Евразийского экономического союза в информационно-коммуникационной сети «Интернет» <http://www.eurasiancommission.org>.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 11.03.2026 № 4774
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0030)