

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

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

1. НАИМЕНОВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

НУРДАТИ, 5 мг/мл + 15 мг/мл, концентрат для приготовления раствора для инфузий.

2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ**2.1. Общее описание**

Препарат НУРДАТИ представляет собой комбинированный препарат, содержащий моноклональное антитело иммуноглобулина класса G1 (IgG1) против контрольной точки иммунного ответа гликопротеина цитотоксических Т-лимфоцитов 4 (CTLA-4, cytotoxic T-lymphocyte-associated protein 4; CD152) (нурулимаб) и моноклональное антитело IgG1 против рецептора программируемой клеточной гибели-1 (PD-1, programmed cell death 1; CD279) (пролголимаб). Получены из генетически модифицированных клеток яичников китайского хомячка (CHO-S) по технологии рекомбинантной ДНК, трансфицированных плазмидными векторами, содержащими соответствующие гены легких и тяжелых цепей антитела.

2.2. Качественный и количественный состав

Действующие вещества: нурулимаб + пролголимаб.

Каждый мл концентрата для приготовления раствора для инфузий содержит 5 мг нурулимаба и 15 мг пролголимаба.

Каждый флакон объемом 20 мл содержит 100 мг нурулимаба и 300 мг пролголимаба.

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

Полный перечень вспомогательных веществ приведен в разделе 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

Концентрат для приготовления раствора для инфузий.

Прозрачная или опалесцирующая от бесцветного до светло-желтого цвета жидкость.

4. КЛИНИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ

4.1. Показания к применению

Препарат НУРДАТИ показан для лечения взрослых пациентов с нерезектабельной или метастатической меланомой.

4.2. Режим дозирования и способ применения

Препарат НУРДАТИ предназначен для внутривенного введения как в амбулаторно-поликлинических условиях, так и в стационаре. Инфузию следует начинать и проводить под контролем квалифицированных и опытных врачей-онкологов.

Препарат НУРДАТИ вводят только внутривенно капельно через отдельный катетер.

Все пациенты должны находиться под наблюдением в течение минимум одного часа после окончания инфузии. Пациенты должны находиться под контролем врача-онколога (как минимум 12 недель после введения последней дозы препарата НУРДАТИ), так как нежелательные реакции, обусловленные действием препарата НУРДАТИ, могут развиваться в любой момент во время применения или после отмены терапии (см. разделы 4.4, 4.8).

Перед началом терапии препаратом НУРДАТИ следует ознакомиться с инструкцией по медицинскому применению пролголимаба.

Режим дозирования

Рекомендуемая доза препарата НУРДАТИ составляет 0,2 мл/кг. Препарат вводят 1 раз в 3 недели в количестве 4-х внутривенных инфузий.

По завершении 4-х инфузий, через 3 недели после 4-ой инфузии препарата НУРДАТИ, лечение продолжается препаратом пролголимаб до прогрессирования заболевания или развития непереносимой токсичности.

Длительность применения

Полный курс лечения препаратом НУРДАТИ состоит из 4-х введений 1 раз в 3 недели. Лечение должно проводиться до прогрессирования заболевания или развития непереносимой токсичности (но не должно превышать 4-х введений препарата). Для препаратов данного класса наблюдались атипичные ответы, так называемое «псевдопрогрессирование» (т. е. первоначальное кратковременное увеличение размера опухоли или появление небольших новых очагов в течение первых нескольких месяцев с последующим уменьшением размеров опухоли). Рекомендуется продолжать лечение клинически стабильных пациентов с начальными признаками прогрессирования заболевания до момента подтверждения однозначного прогрессирования заболевания.

Временная или полная отмена лечения

При возникновении иммуноопосредованных нежелательных реакций может потребоваться временная остановка или прекращение терапии препаратом НУРДАТИ и назначение системных глюкокортикостероидов в высоких дозах. В некоторых случаях может быть рассмотрено добавление другой иммуносупрессивной терапии (см. раздел 4.4.).

Увеличение или снижение дозы препарата НУРДАТИ не рекомендуется. Может потребоваться приостановка или прекращение лечения с учетом индивидуальной безопасности и переносимости.

Рекомендации по временной остановке или полной отмене лечения препаратом НУРДАТИ описаны далее (см. также разделы 4.3. и 4.4.).

Таблица 1. Рекомендации по модификации назначения препарата НУРДАТИ при развитии иммуноопосредованных нежелательных реакций

Имуноопосредованные нежелательные реакции	Степень тяжести ^a	Изменение дозы	Лечение
Инфузионные реакции	Степень 1	Нет (прервать инфузию до разрешения симптомов, затем возобновить по мере переносимости).	Лечение не показано, необходимо проводить премедикацию парацетамолом, фамотицином и дифенгидраминам или эквивалентами для последующих инфузий
	Степень 2	Нет (приостановить инфузию до разрешения симптомов, затем продолжить ее по мере переносимости, при необходимости уменьшить скорость инфузии наполовину).	Лечение согласно стандартам лечебного учреждения, необходимо проводить премедикацию парацетамолом, фамотицином и дифенгидраминам или эквивалентами для последующих инфузий.
	Степень 3 или 4	Отменить препарат НУРДАТИ.	Лечение согласно стандартам лечебного учреждения.
Пневмонит	Степень 1	Рассмотреть возможность приостановки инфузий до разрешения нежелательного явления (НЯ).	Нет (повторная оценка через 1–2 недели, включающая: физикальное обследование, пульсоксиметрию (в покое и при ходьбе), рассмотреть возможность выполнения компьютерной томографии (КТ) грудной клетки с контрастированием и повторить КТ грудной клетки через 4 недели или по клиническим показаниям при ухудшении состояния).
	Степень 2	Приостановить инфузии препарата НУРДАТИ до тех пор, пока НЯ не станет соответствовать степени тяжести ≤ 1 и доза глюкокортикостероидов не будет уменьшена до ≤ 10 мг (пропустить не более 4 инфузий). При повторном возникновении НЯ: отменить препарат НУРДАТИ.	Рассмотреть возможность консультации пульмонолога. Рассмотреть возможность исследований на предмет инфекции, в том числе: мазок из носа, посев мокроты, бронхоскопия с бронхоальвеолярным лаважем. Рассмотреть проведение КТ грудной клетки с контрастированием и повторить КТ грудной клетки через 3–4 недели. Рассмотреть возможность

Иммуноопосредованные нежелательные реакции	Степень тяжести ^a	Изменение дозы	Лечение
			<p>применения эмпирической терапии антибиотиками, если инфекция еще не полностью исключена. Преднизолон/метилпреднизолон в дозе 1–2 мг/кг/сут (лечить пока симптомы не улучшатся до степени ≤ 1, затем постепенно отменить, снижая дозу в течение 4–6 недель). Мониторинг каждые 3–7 дней: физикальный осмотр, пульсоксиметрия (в состоянии покоя и при ходьбе). В случае отсутствия улучшения через 48–72 часа лечения глюкокортикостероидами проводить лечение как при степени тяжести 3.</p>
	Степень 3 или 4	Отменить препарат НУРДАТИ.	<p>В стационаре. Рассмотреть вопрос о консультации пульмонолога и инфекциониста. Исследования на предмет инфекции, в том числе: мазок из носа, посев мокроты, бронхоскопия с бронхоальвеолярным лаважем. Рассмотреть возможность применения эмпирической терапии антибиотиками, если инфекция еще не полностью исключена. Метилпреднизолон 2–4 мг/кг/сут (оценить ответ через 48 часов и планировать постепенную отмену, снижая дозу в течение ≥ 6 недель). Если через 48 часов применения глюкокортикостероидов улучшение не наступает, рассмотреть возможность добавления в схему лечения инфликсимаба (5 мг/кг в/в, можно повторить через 14 дней), внутривенного иммуноглобулина (ВВИГ) (общая доза должна составлять 2 г/кг, вводить дробно на протяжении 2–5 дней), микофенолата мофетила 1–1,5 г 2 раза в сутки.</p>
Диарея, колит	Степень 1	Нет.	<p>Лоперамид или дифеноксилат/атропин на протяжении 2–3 дней. Если улучшения нет и это не делалось ранее, то провести обследование для исключения инфекционного процесса. Гидратация. Тщательное наблюдение. Если сохраняются или выявляются симптомы прогрессии, проверить лактоферрин: если результат положительный, лечить как степень 2, если результат отрицательный и инфекции нет, продолжить лечение степени 1, добавить мезаламин, холестирамин.</p>
	Степень 2	Приостановить инфузии препарата НУРДАТИ до тех пор, пока НЯ не улучшится до степени ≤ 1 (пропустить до 4 инфузий).	<p>Преднизолон/метилпреднизолон (0,5–1 мг/кг/сут., при отсутствии улучшения – 1–2 мг/кг/сут.) (лечить пока симптомы заболевания не улучшатся до</p>

Иммуноопосредованные нежелательные реакции		Степень тяжести ^a	Изменение дозы	Лечение
			Если НЯ не разрешается или доза кортикостероидов не может быть уменьшена до ≤ 10 мг преднизолона: отменить НУРДАТИ. Если колит со степенью ≥ 2 рецидивирует: отменить препарат НУРДАТИ.	степени ≤ 1 , затем постепенно отменить, снижая дозу в течение 4–6 недель). Если ответа на лечение нет через 2–3 дня, продолжить глюкокортикостероиды, при необходимости назначить в течение 2 недель инфликсимаб (до трех доз на неделях 0, 2, 6), в случае использования инфликсимаба, следует сделать попытку отменить глюкокортикостероиды за период времени до 4 недель для минимизации риска инфекционных осложнений.
		Степень 3	Отменить препарат НУРДАТИ	Метилпреднизолон внутривенно (1–2 мг/кг/день) (лечить пока симптомы заболевания не улучшатся до степени ≤ 1 , затем постепенно отменить метилпреднизолон на протяжении 4–6 недель). Если ответа на лечение нет через 2 дня, продолжить глюкокортикостероиды, рекомендовано назначить в течение 2 недель инфликсимаб (до трех доз на неделях 0, 2, 6), в случае использования инфликсимаба, следует сделать попытку отменить глюкокортикостероиды за период времени до 4 недель для минимизации риска инфекционных осложнений.
		Степень 4	Отменить препарат НУРДАТИ.	Метилпреднизолон внутривенно (1–2 мг/кг/день) (лечить пока симптомы заболевания не улучшатся до степени ≤ 1 затем постепенно отменить, снижая дозу на протяжении 4–6 недель). Если ответа на лечение нет через 2 дня, продолжить прием глюкокортикостероидов. Рекомендовано назначить в течение 2 недель инфликсимаб (до трех доз на неделях 0, 2, 6), в случае использования инфликсимаба, следует сделать попытку отменить глюкокортикостероиды за период времени до 4 недель для минимизации риска инфекционных осложнений.
Нежелательные реакции со стороны кожи	Сыпь, зуд	Степень 1	Нет.	Смягчающее средство местно; пероральный антигистаминный препарат при зуде; лечение пораженных участков несильнодействующими глюкокортикостероидами для местного применения.
		Степень 2	Нет.	Смягчающее средство для местного применения; пероральный антигистаминный препарат при зуде; лечение пораженных участков

Иммуноопосредованные нежелательные реакции		Степень тяжести ^a	Изменение дозы	Лечение
				несильнодействующими глюкокортикостероидами для местного применения И(ИЛИ) преднизолоном (0,5–1 мг/кг/сут) (лечить пока симптомы не улучшатся до степени ≤ 1 , затем постепенно отменить, снижая дозу в течение 4–6 недель).
		Степень 3	Приостановить инфузии препарата НУРДАТИ до тех пор, пока НЯ не улучшится до степени ≤ 1 (пропустить до 4 инфузий). Если НЯ не разрешается или доза глюкокортикостероидов не может быть уменьшена до ≤ 10 мг преднизолона: отменить препарат НУРДАТИ.	Лечение пораженных участков сильнодействующими глюкокортикостероидами для местного применения; преднизолон (0,5–1 мг/кг/сут) (увеличить дозу до 2 мг/кг/сут в случае тяжелой сыпи и при отсутствии улучшения; лечить пока симптомы не улучшатся до степени ≤ 1 , затем постепенно отменить, снижая дозу в течение 4–6 недель); срочно проконсультироваться с дерматологом, рассмотреть возможность выполнения биопсии; рассмотреть возможность лечения пациента в стационаре; пероральный антигистаминный препарат при зуде, рассмотреть возможность применения агонистов гамма-аминомасляной кислоты (ГАМК), апрепитанта или омализумаба в случае трудно поддающегося лечению заболевания.
		Степень 4	Прекратить терапию препаратом НУРДАТИ.	Лечение пораженных участков сильнодействующими глюкокортикостероидами для местного применения. Преднизолон (1–2 мг/кг/сут); (лечить пока симптомы не улучшатся до степени ≤ 1 , затем постепенно отменить, снижая дозу в течение 4–6 недель) проводить лечение до тех пор, пока тяжесть симптомов не уменьшится до степени тяжести ≤ 1 , затем постепенно снижать дозу в течение 4–6 недель); пероральный антигистаминный препарат при зуде, рассмотреть возможность применения агонистов ГАМК, апрепитанта или омализумаба в случае трудно поддающегося лечению зуда.
	Буллезный дерматит	Степень 1	Нет	Лечение пораженных участков сильнодействующими стероидами для местного применения.
		Степень 2	В случае буллезного дерматита приостановить инфузии препарата НУРДАТИ пока НЯ не станет соответствовать степени тяжести ≤ 1 и доза глюкокортикостероидов не будет ≤ 10 мг.	Преднизолон/метилпреднизолон (0,5–1 мг/кг/сут) (лечить пока симптомы не улучшатся до степени ≤ 1 , затем постепенно отменить, снижая дозу в течение 4–6 недель); если улучшение не наступает через 3 дня, рассмотреть возможность добавления ритуксимаба в схему лечения.
		Степень 3–4	Отменить препарат	Преднизолон/метилпреднизолон в

Иммуноопосредованные нежелательные реакции		Степень тяжести ^a	Изменение дозы	Лечение
			НУРДАТИ.	дозе 1–2 мг/кг/сут (лечить пока симптомы не улучшатся до степени ≤ 1, затем постепенно отменить, снижая дозу в течение 4–6 недель). Если улучшение не наступает через 3 дня, рассмотреть возможность добавления в схему лечения ритуксимаба или ВВИГ (1 г/кг/сут в течение 3–4 дней в разделенных дозах согласно указанию в листке-вкладыше).
	Синдром Стивенса – Джонсона (ССД) или токсический эпидермальный некролиз (ТЭН)	Степень 3–4	Приостановить введение, если подозревается ССД или ТЭН. Отменить препарат НУРДАТИ при подтверждении диагноза.	Преднизолон/метилпреднизолон 1–2 мг/кг/сут; рассмотреть возможность применения ВВИГ (1 г/кг/сут в течение 3–4 дней дробно согласно указанию в листке-вкладыше).
Гепатит ^b	Гепатит, трансаминит без повышения уровня билирубина	Степень 1	Нет.	Нет (оценивать трансаминазы и билирубин в динамике с увеличенной частотой).
		Степень 2	Приостановить инфузии препарата НУРДАТИ до тех пор, пока нежелательная реакция (НР) не станет соответствовать степени тяжести ≤ 1. Если НЯ не разрешается или доза глюкокортикостероидов не может быть снижена до уровня ≤ 10 мг преднизолона: отменить препарат НУРДАТИ. Если у пациента имеются метастазы в печени и повышение уровня аспартатаминотрансферазы (АСТ) или аланинаминотрансферазы (АЛТ) степени тяжести 2, гепатит с увеличением АСТ или АЛТ ≥ 50 %, которое длится ≥ 1 недели: прекратить терапию препаратом НУРДАТИ.	Контролировать показатели функции печени каждые 3–5 дней. Рассмотреть возможность применения преднизолона в дозе 0,5–1 мг/кг/сут (если наблюдается устойчивое улучшение показателей ферментов печени или их улучшение до степени ≤ 1, начать снижение дозы глюкокортикостероидов и продолжать снижение в течение по меньшей мере 1 месяца с частыми наблюдениями для определения продолжительности их применения, повторно увеличивать дозу при необходимости).
		Степень 3	Отменить препарат НУРДАТИ.	Начать применение преднизолона в дозе 1–2 мг/кг/сут (если наблюдается устойчивое улучшение показателей ферментов печени или их улучшение до степени ≤ 1, начать снижение дозы стероидов и продолжать снижение в течение по меньшей мере 1 месяца с частыми наблюдениями для определения продолжительности их применения, повторно увеличивать дозу при необходимости). Рассмотреть возможность лечения пациента в стационаре. Контролировать уровень ферментов печени каждые 1–2 дня. Проконсультироваться с гепатологом. Если наблюдается рефрактерность к глюкокортикостероидам или

Иммуноопосредованные нежелательные реакции	Степень тяжести ^a	Изменение дозы	Лечение
			улучшение не наступает через 3 дня, рассмотреть возможность добавления в схему лечения микофенолата (микофенолата мофетил 0,5–1 г каждые 12 часов). При гепатите не следует применять инфликсимаб.
	Степень 4	Отменить препарат НУРДАТИ.	Начать применение преднизолона/метилпреднизолона в дозе 2 мг/кг/сут (если наблюдается устойчивое улучшение показателей ферментов печени или их улучшение до степени ≤ 1, начать снижение дозы глюкокортикостероидов и продолжать снижение в течение по меньшей мере 1 месяца с частыми наблюдениями для определения продолжительности их применения, повторно увеличивать дозу при необходимости). Лечение пациента в стационаре. Контролировать уровень ферментов печени ежедневно. Проконсультироваться с гепатологом. Провести биопсию печени при отсутствии противопоказаний. Если наблюдается рефрактерность к глюкокортикостероидам или улучшение не наступает через 3 дня, рассмотреть возможность добавления в схему лечения микофенолата (микофенолата мофетил 0,5–1 г каждые 12 часов). При гепатите не следует применять инфликсимаб.
Гепатит, трансаминаз с повышением уровня билирубина (>1,5 x верхней границы нормы (ВГН))	Степень 1	Нет.	Нет (чаще анализировать уровень трансаминаз и билирубина)
	Степень 2	Приостановить инфузии препарата НУРДАТИ и исключить другие причины, объясняющие повреждение печени. Если наличие другой причины повреждения печени не подтверждается, то отменить препарат НУРДАТИ. Если у пациента имеются метастазы в печени и исходное повышение уровня АСТ или АЛТ степени 2, то при гепатите с повышением уровня АСТ или АЛТ ≥ 50 %, который длится ≥ 1 недели, необходимо отменить препарат НУРДАТИ.	Начать применение преднизолона/метилпреднизолона в дозе 2 мг/кг/сут (если наблюдается устойчивое улучшение показателей ферментов печени или их улучшение до степени ≤ 1, начать снижение дозы стероидов и продолжать снижение в течение по меньшей мере 1 месяца, повторно увеличивать дозу при необходимости). Лечение пациента в стационаре. Контролировать уровень ферментов печени ежедневно. Проконсультироваться с гепатологом. Если наблюдается рефрактерность к глюкокортикостероидам или улучшение не наступает через 3 дня, рассмотреть возможность добавления в схему лечения микофенолата (микофенолата мофетил 0,5–1 г каждые 12 часов). При гепатите не следует применять инфликсимаб.
	Степень 3-4	Отменить препарат НУРДАТИ.	Начать применение преднизолона/метилпреднизолона

Иммуноопосредованные нежелательные реакции	Степень тяжести ^a	Изменение дозы	Лечение
			<p>в дозе 2 мг/кг/сут (если наблюдается устойчивое улучшение показателей ферментов печени или их улучшение до степени ≤ 1, начать снижение дозы стероидов и продолжать снижение в течение по меньшей мере 1 месяца, повторно увеличивать дозу при необходимости). Лечение пациента в стационаре. Контролировать уровень ферментов печени ежедневно. Проконсультироваться с гепатологом. Если наблюдается рефрактерность к стероидам или улучшение не наступает через 3 дня, рассмотреть возможность добавления микофенолата (микофенолата мофетил 0,5–1 г каждые 12 часов). При гепатите не следует применять инфликсимаб.</p>
Гипотиреоз	Степень 1	Нет.	Левотироксин при необходимости
	Степень 2-3	Нет. В случае проявления клинических симптомов гипотиреоза приостановить инфузии препарата НУРДАТИ до тех пор, пока НР не станет соответствовать степени тяжести ≤ 2 и заболевание не будет контролироваться. Если НР не разрешается или доза глюкокортикостероидов не может быть уменьшена до ≤ 10 мг преднизолона: отменить препарат НУРДАТИ.	Начать терапию левотироксином перорально ежедневно в начальной дозе $\sim 1,6$ мкг/кг, или 75–100 мкг, или 50–75 мкг для пожилых пациентов, с целью получить значение тиреотропного гормона (ТТГ) в диапазоне референтных значений или в соответствующем возрасту диапазоне. Терапия глюкокортикостероидами в дозе от 1 до 2 мг/кг/день метилпреднизолона или эквивалента должна быть начата если подозревается острое воспаление щитовидной железы. Повторить определение ТТГ через 4–6 недель с целью коррекции дозы. В случае центрального гипотиреоза следует использовать значение свободного Т4 для принятия решения об изменении дозы.
	Степень 4	Отменить препарат НУРДАТИ	
Тиреотоксикоз	Степень 1	Нет.	
	Степень 2	Нет.	Рассмотреть возможность назначения пропранолола (10–20 мг каждые 4–6 часов по необходимости), или атенолола, или метопролола для симптоматического лечения до разрешения тиреотоксикоза.
	Степень 3	Приостановить инфузии препарата НУРДАТИ до тех пор, пока НР не станет соответствовать степени тяжести ≤ 2 и клинические проявления будут контролироваться. Если НР не разрешается или доза глюкокортикостероидов не может быть уменьшена до ≤ 10 мг преднизолона: отменить препарат НУРДАТИ.	Рассмотреть возможность назначения пропранолола (10–20 мг каждые 4–6 часов по необходимости), или атенолола, или метопролола для симптоматического лечения до разрешения тиреотоксикоза. Следует рассмотреть назначение преднизолона в дозе 1–2 мг/кг/сут (лечить пока симптомы не улучшатся до степени ≤ 2 , затем постепенно отменить, снижая дозу в течение 4–6 недель).
	Степень 4	Отменить препарат НУРДАТИ.	

Иммуноопосредованные нежелательные реакции	Степень тяжести ^a	Изменение дозы	Лечение
Гипофизит	Степень 1-2	Нет. При сохранении симптоматики приостановить инфузии препарата НУРДАТИ до тех пор, пока НЯ не разрешится и доза глюкокортикостероидов не будет \leq 10 мг преднизолона. Если НР не разрешается или доза глюкокортикостероидов не может быть снижена до уровня \leq 10 мг преднизолона: отменить препарат НУРДАТИ.	При наличии симптомов преднизолон/метилпреднизолон 1–2 мг/кг/сут. Заместительная гормональная терапия по показаниям.
	Степень 3	Приостановить инфузии препарата НУРДАТИ до тех пор, пока НЯ не станет соответствовать степени тяжести \leq 2 и не будет контролироваться. Если НР не разрешается: отменить препарат НУРДАТИ.	Преднизолон/метилпреднизолон 1–2 мг/кг/сут. Заместительная гормональная терапия по показаниям.
	Степень 4	Отменить НУРДАТИ.	
Недостаточность коры надпочечников ^b	Степень 1-4	Приостановить инфузии препарата НУРДАТИ до тех пор, пока НР не разрешится или пока не будет начата соответствующая заместительная эндокринная терапия. Если НР не разрешается: отменить препарат НУРДАТИ. В случае развития надпочечниковой недостаточности 3 или 4 степени тяжести терапия препаратом НУРДАТИ должна быть остановлена без последующего возобновления.	Заместительная терапия глюкокортикостероидами (гидрокортизон или преднизолон + флудрокортизон). При нестабильности гемодинамики или при тяжелой острой симптоматике (например, головная боль / тошнота / рвота, лихорадка), высокие дозы глюкокортикостероидов по показаниям до исчезновения симптомов (1–2 недели), затем быстрое снижение дозы до уровня физиологической заместительной терапии. Пациентам с тяжелыми симптомами (гипотензией) может потребоваться дополнительная инфузионная терапия (например, часто требуется физиологический раствор > 2 л). Обучение пациента изменению доз гидрокортизона при инфекциях, травмах и т. д.
Сахарный диабет 1 типа с гипергликемией ^b	Степень 1	Нет.	Нет.
	Степень 2	Нет.	Рассмотреть возможность изменения диеты, образа жизни И(ИЛИ) схемы лечения диабета.
	Степень 3-4	Приостановить инфузии препарата НУРДАТИ до тех пор, пока НР не станет соответствовать степени тяжести \leq 2 и будет контролироваться. Если НР 4 степени тяжести не разрешается отменить препарат НУРДАТИ.	Если подтвержден диагноз диабетический кетоацидоз (ДКА): лечение ДКА в стационаре в соответствии с рекомендациями, применяющимися в учреждении, начать инсулинотерапию. Рассмотреть вопрос об изменении диеты, образа жизни И(ИЛИ) схемы лечения диабета.
Повышение сывороточного креатинина/острая почечная недостаточность ^b	Степень 1	Нет.	Нет (контролировать уровень сывороточного креатинина и белка в моче каждые 3–7 дней).
	Степень 2-3	Приостановить инфузии препарата НУРДАТИ до тех пор, пока НЯ не станет	Контролировать уровень сывороточного креатинина и белка в моче каждые 3–7 дней.

Иммуноопосредованные нежелательные реакции	Степень тяжести ^a	Изменение дозы	Лечение
		соответствовать степени тяжести ≤ 1. Если НЯ не разрешается или доза глюкокортикостероидов не может быть снижена до уровня ≤ 10 мг преднизолона: отменить препарат НУРДАТИ.	Консультация нефролога, рассмотреть вопрос о выполнении биопсии почки. Назначить преднизолон 0,5–1 мг/кг/сут, если исключены другие причины, и в случае сохранения состояния степени тяжести 2 после 1 недели терапии назначить преднизолон/метилпреднизолон 1–2 мг/кг/сут (лечить пока симптомы не улучшатся до степени ≤1, затем постепенно отменить, снижая дозу в течение 4-6 недель).
	Степень 4	Отменить препарат НУРДАТИ.	Рассмотреть возможность лечения пациента в стационаре. Преднизолон/метилпреднизолон 1–2 мг/кг/сут. Консультация нефролога, рассмотреть вопрос о выполнении биопсии почки. Рассмотреть добавление одного из следующих препаратов, если сохраняется степень тяжести 3 или 4 после 1 недели приема стероидов: азатиоприн, циклофосфамид (ежемесячно), циклоспорин, инфликсимаб, микофенолата мофетил.
Синдром Гийена — Барре (СГБ), энцефалит	Степень 1	Нет.	Нет (контролировать симптомы для определения прогрессирования, в случае прогрессирования отменить НУРДАТИ).
	Степень 2-4	Отменить препарат НУРДАТИ.	В стационаре, с возможностью быстрого перехода к мониторингу на уровне отделения интенсивной терапии (ОИТ), начать применение ВВИГ или плазмафереза в дополнение к импульсному дозированию метилпреднизолона (1 грамм в день в течение 5 дней), затем постепенно отменить, снижая дозу в течение 4 недель. Частое неврологическое обследование и мониторинг функции легких. Наблюдение с целью определения сочетанной дисфункции вегетативной нервной системы. При боли назначить габапентин, прегабалин или дулоксетин.
Миокардит	Степень 1	Приостановить инфузии препарата НУРДАТИ. После исчезновения симптомов рассмотреть возможность продолжения терапии.	Консультация кардиолога и диагностическое обследование в соответствии с действующими клиническими рекомендациями.
	Степень 2	Приостановить инфузии препарата НУРДАТИ. При подтверждении диагноза миокардита терапии НУРДАТИ должна быть отменена без последующего возобновления	Консультация кардиолога и диагностическое обследование в соответствии с действующими клиническими рекомендациями. Начать введение преднизолона в дозе 0,5–1 мг/кг/сут, если исключены другие причины.
	Степень 3-4	Отменить препарат НУРДАТИ.	Пульс-терапия метилпреднизолоном 1 г/день в

Иммуноопосредованные нежелательные реакции	Степень тяжести ^a	Изменение дозы	Лечение
			течение 3–5 дней (лечить пока сердечная функция не вернется к исходному уровню, затем постепенно отменить, снижая дозу в течение 4–6 недель). Если нет улучшения через 24 часа применения стероидов, рассмотреть возможность добавления в схему лечения других сильнодействующих иммунодепрессантов: инфликсимаба, ВВИГ (общая доза должна составлять 2 г/кг), мофетила микофенолата (0,5–1 г каждые 12 часов). При осуществлении мониторинга на уровне ОИТ рассмотреть вопрос установки временного кардиостимулятора пациентам с аритмией.
Другие иммуноопосредованные нежелательные реакции (включая, но не ограничиваясь: менингит, паранеопластический энцефаломиелит, артрит, хроническая воспалительная демиелинизирующая полирадикулонейропатия, иммунная тромбоцитопеническая пурпура, миалгия, синдром Шегрена, васкулиты, миастения гравис) ^b	Степень 1	Нет.	Симптоматическое лечение при необходимости.
	Степень 2	Приостановить инфузии препарата НУРДАТИ до тех пор, пока НР не улучшится до степени тяжести ≤1. Если НР не разрешается или доза глюкокортикостероидов не может быть уменьшена до ≤ 10 мг преднизолона: отменить препарат НУРДАТИ.	Симптоматическое лечение при необходимости И(ИЛИ) глюкокортикостероиды. Проконсультироваться со специалистами по конкретным органам до возобновления иммунотерапии, если это необходимо, после приостановки иммунотерапии по причине иоНР.
	Степень 3	Приостановить инфузии препарата НУРДАТИ до тех пор, пока НР не улучшится до степени тяжести ≤1. Если НР не разрешается или доза глюкокортикостероидов не может быть уменьшена до ≤ 10 мг преднизолона: отменить препарат НУРДАТИ.	Симптоматическое лечение при необходимости И(ИЛИ) глюкокортикостероиды И(ИЛИ) инфликсимаб. Проконсультироваться со специалистами по конкретным органам до возобновления иммунотерапии, если это необходимо, после приостановки иммунотерапии по причине иоНР.
	Степень 4	Отменить препарат НУРДАТИ.	Симптоматическое лечение при необходимости И(ИЛИ) глюкокортикостероиды И(ИЛИ) инфликсимаб. Проконсультироваться со специалистами по конкретным органам.
^a Реакция должна быть стадирована в соответствии с действующей версией National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events (NCI CTCAE). ^b Наблюдалось при применении пролголимаба или других анти-PD-1/PD-L1 моноклональных антител			

Примечание: степень токсичности соответствует классификации Национального онкологического института США (NCI-CTCAE, версия 4).

Пропуск дозы

Препарат НУРДАТИ может быть введен после пропуска дозы при ближайшей возможности. После временной отмены препарата терапия может быть продолжена препаратом НУРДАТИ или пролголимабом.

Особые группы пациентов

Пациенты пожилого возраста

Коррекция дозы у пациентов пожилого возраста не требуется. Не сообщалось о различиях в безопасности или эффективности препарата НУРДАТИ у пациентов старше 65 лет и у пациентов до 65 лет.

Пациенты с почечной недостаточностью

Изучение безопасности и эффективности препарата НУРДАТИ у пациентов с почечной недостаточностью не проводилось.

Пациенты с печеночной недостаточностью

Изучение безопасности и эффективности препарата НУРДАТИ у пациентов с печеночной недостаточностью не проводилось.

Дети

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

Способ применения

Меры предосторожности, принимаемые перед применением препарата или при обращении с ним

Информация по работе с препаратом приведена в разделе 6.6.

Препарат НУРДАТИ предназначен для внутривенного инфузионного введения. Скорость инфузии должна быть такой, чтобы приготовленный раствор препарата НУРДАТИ был введен в течение 90 минут.

Препарат НУРДАТИ не должен вводиться параллельно с другими растворами и препаратами. Если перед введением препарата пациенту проводилась другая инфузия, для введения препарата НУРДАТИ должна быть приготовлена отдельная инфузионная система.

Инструкции по приготовлению лекарственного препарата перед применением см. в разделе 6.6.

4.3. Противопоказания

- Гиперчувствительность к нурулимабу, пролголимабу или к любому из вспомогательных веществ, перечисленных в разделе 6.1.

4.4. Особые указания и меры предосторожности при применении

Отслеживание

Для обеспечения отслеживания биотехнологических препаратов необходимо записывать наименование и номер серии введенного пациенту препарата в медицинской документации.

Иммуноопосредованные нежелательные реакции

Лечение пациентов препаратом НУРДАТИ должно осуществляться только под контролем врача, имеющего опыт проведения противоопухолевой терапии. Ввиду своего механизма действия препарат НУРДАТИ может способствовать развитию иммуноопосредованных нежелательных реакций, в том числе тяжелых и угрожающих жизни. Для большинства иммуноопосредованных нежелательных реакций своевременное принятие мер, включая инициацию терапии глюкокортикостероидами, приводило к успешному купированию или существенному снижению степени тяжести. Иммуноопосредованные нежелательные реакции могут наблюдаться со стороны желудочно-кишечного тракта, печени, кожи, эндокринной системы и других систем и органов. Пациенты должны находиться под наблюдением как минимум 12 недель после введения последней дозы, поскольку нежелательные реакции, обусловленные применением препарата НУРДАТИ, могут развиваться в любое время в ходе терапии или после ее отмены. При подозрении на развитие иммуноопосредованной нежелательной реакции требуется провести тщательную оценку состояния пациента для подтверждения иммунного генеза нежелательной реакции и исключения других возможных причин ее развития. Если не установлена альтернативная этиология, диарея, учащение стула, кровавый стул, повышение активности печеночных ферментов, сыпь и эндокринопатия должны рассматриваться как воспалительные и связанные с НУРДАТИ. Ранняя диагностика и своевременное соответствующее лечение имеют важное значение для минимизации риска развития опасных для жизни осложнений.

В соответствии со степенью тяжести иммуноопосредованные нежелательные реакции купируются посредством назначения высокодозовой терапии глюкокортикостероидами, приостановкой применения препарата НУРДАТИ (см. раздел 4.2, табл. 1), заместительной гормональной терапией (только по клиническим показаниям). В случае развития тяжелых иммуноопосредованных нежелательных реакций, отсутствия улучшения при назначении глюкокортикостероидов, либо возобновления иммуноопосредованной нежелательной реакции может потребоваться назначение дополнительной иммуносупрессивной терапии. В зависимости от степени тяжести нежелательной реакции терапию препаратом НУРДАТИ следует приостановить или отменить.

Если для купирования иммуноопосредованной нежелательной реакции применялись глюкокортикостероиды в иммуносупрессивных дозах, отмену глюкокортикостероидов по

достижении улучшения состояния пациента следует проводить с постепенным снижением дозы на протяжении как минимум 1 месяца. Быстрое снижение дозы глюкокортикостероидов может привести к ухудшению состояния пациента, либо к рецидиву нежелательной реакции. Если состояние пациента на фоне терапии глюкокортикостероидами не улучшается либо ухудшается, необходимо назначение дополнительной терапии другими иммуносупрессантами системного действия.

Не следует возобновлять введение препарата НУРДАТИ в период получения пациентом глюкокортикостероидов в дозах, подавляющих иммунитет, либо иных иммуносупрессантов. При назначении иммуносупрессивной терапии следует обеспечить профилактическое назначение антибиотиков с целью предотвращения развития оппортунистических инфекций.

Иммуноопосредованный пневмонит

У пациентов, получающих препарат НУРДАТИ, возможно развитие пневмонита или интерстициальной болезни легких, включая состояния высокой степени тяжести. Необходимо проводить активное наблюдение за пациентами в отношении признаков и симптомов пневмонита, таких как изменения при рентгенологическом исследовании (например, очаговые изменения по типу матового стекла, неоднородные инфильтраты), одышка и гипоксия. При подозрении на пневмонит необходимо провести рентгенологическое исследование для исключения инфекционной этиологии или иной причины.

В случае развития пневмонита 3 или 4 степени тяжести терапия препаратом НУРДАТИ должна быть остановлена без последующего возобновления и начата терапия глюкокортикостероидами в дозе от 2 до 4 мг/кг/день метилпреднизолона или эквивалента. При развитии пневмонита 2 степени тяжести (симптоматического) терапия препаратом НУРДАТИ должна быть временно остановлена и начата терапия глюкокортикостероидами в дозе от 1 мг/кг/день метилпреднизолона или эквивалента. В случае улучшения состояния терапия препаратом НУРДАТИ может быть возобновлена после постепенного уменьшения дозы глюкокортикостероидов, если необходимо. В случае отсутствия улучшения симптомов пневмонита доза глюкокортикостероидов должна быть увеличена до 2–4 мг/кг/день метилпреднизолона или эквивалента и препарат НУРДАТИ должен быть отменен без последующего возобновления. При 4 (жизнеугрожающей) степени тяжести помимо глюкокортикостероидов в дозе 4 мг/кг/сутки также может назначаться инфликсимаб в дозе 5 мг/кг внутривенно однократно, или в случае неэффективности однократно тоцилизумаб в дозе 8 мг/кг внутривенно или микофенолата мофетил в дозе 1000-1500 мг 2 раза в день.

Иммуноопосредованный колит

У пациентов, получающих препарат НУРДАТИ, возможно развитие колита. Необходимо проводить активное наблюдение за пациентами в отношении признаков и симптомов колита, таких как диарея, абдоминальные боли, слизь или кровь в стуле. При выявлении симптомов колита необходимо исключить инфекционную этиологию или другие причины его развития.

В случае развития диареи или колита 3 или 4 степени тяжести терапия препаратом НУРДАТИ должна быть остановлена без последующего возобновления и начата терапия глюкокортикостероидами в дозе от 1 до 2 мг/кг/день метилпреднизолона или эквивалента.

При развитии диареи или колита 2 степени тяжести терапия препаратом НУРДАТИ должна быть временно остановлена. С целью терапии продолжающейся диареи или колита должна быть начата терапия глюкокортикостероидами в дозе от 0,5 до 1 мг/кг/день метилпреднизолона или эквивалента. В случае улучшения состояния терапия препаратом НУРДАТИ может быть возобновлена после постепенного уменьшения дозы глюкокортикостероидов, если необходимо. В случае отсутствия улучшения симптомов иммуноопосредованного колита доза глюкокортикостероидов должна быть увеличена до 1-2 мг/кг/день метилпреднизолона или эквивалента и препарат НУРДАТИ должен быть отменен без последующего возобновления.

Иммуноопосредованный гепатит

При применении препарата НУРДАТИ возможен риск развития иммуноопосредованного гепатита. Необходимо проводить наблюдение за пациентами в отношении динамики функциональных показателей печени (в начале лечения, периодически на протяжении терапии, а также на основании клинической оценки) и симптомов гепатита. В случае выявления отклонений необходимо исключить инфекционную и иную этиологию наблюдаемого нарушения.

В случае повышения активности печеночных ферментов или общего билирубина до 3 или 4 степени тяжести терапия препаратом НУРДАТИ должна быть остановлена без последующего возобновления и начата терапия глюкокортикостероидами в дозе от 1 до 2 мг/кг/день метилпреднизолона или эквивалента.

При развитии отклонений функциональных показателей печени 2 степени тяжести терапия препаратом НУРДАТИ должна быть временно остановлена. С целью терапии продолжающейся диареи или колита должна быть начата терапия глюкокортикостероидами в дозе от 0,5 до 1 мг/кг/день метилпреднизолона или эквивалента. В случае улучшения состояния терапия препаратом НУРДАТИ может быть возобновлена после постепенного уменьшения дозы глюкокортикостероидов, если

необходимо. В случае отсутствия улучшения симптомов иммуноопосредованного гепатита доза глюкокортикостероидов должна быть увеличена до 1–2 мг/кг/день метилпреднизолона или эквивалента, и препарат НУРДАТИ должен быть отменен без последующего возобновления.

Иммуноопосредованный нефрит и нарушения функции почек

У пациентов, получавших препарат НУРДАТИ, не сообщалось о случаях развития нефрита. При этом известно о случаях развития тяжелого нефрита или нарушений функции почек при применении других препаратов моноклональных антител против PD-1 в комбинации с антителами против CTLA-4. Учитывая схожий механизм действия, возможно развитие данной нежелательной реакции при применении препарата НУРДАТИ. Необходимо обеспечить наблюдение за пациентами в отношении симптомов и признаков нефрита, а также нарушений функции почек. У большинства пациентов может наблюдаться бессимптомное повышение плазменного креатинина. Следует исключить иные возможные причины выявляемого нарушения функции почек.

В случае повышения креатинина до 4 степени тяжести терапия препаратом НУРДАТИ должна быть остановлена без последующего возобновления и начата терапия глюкокортикостероидами в дозе от 1 до 2 мг/кг/день метилпреднизолона или эквивалента. При повышении креатинина до 2 или 3 степеней тяжести терапия препаратом НУРДАТИ должна быть временно остановлена и начата терапия глюкокортикостероидами в дозе от 0,5 до 1 мг/кг/день метилпреднизолона или эквивалента. В случае улучшения состояния терапия препаратом НУРДАТИ может быть возобновлена после постепенного уменьшения дозы глюкокортикостероидов, если необходимо. В случае отсутствия улучшения доза глюкокортикостероидов должна быть увеличена до 1–2 мг/кг/день метилпреднизолона или эквивалента, и препарат НУРДАТИ должен быть отменен без последующего возобновления.

Иммуноопосредованные эндокринопатии

При применении НУРДАТИ возможно развитие иммуноопосредованных эндокринопатий, включая гипотиреозидизм, гипертиреозидизм, надпочечниковую недостаточность (включая вторичную надпочечниковую недостаточность), гипопизит (включая гипопитуитаризм), сахарный диабет и диабетический кетоацидоз. Следует обеспечить мониторинг пациентов в отношении признаков и симптомов эндокринопатий, гипергликемии и изменений функции щитовидной железы (в начале терапии, периодически на протяжении терапии и при выявлении клинических симптомов). У пациентов могут проявляться симптомы слабости, головной боли, изменений ментального статуса, абдоминальные боли, непривычные симптомы со стороны кишечника, гипотензия и иные неспецифические

симптомы, которые могут напоминать метастазы в головной мозг или сопутствующие заболевания. При отсутствии объяснения данных симптомов альтернативной этиологией следует рассмотреть вероятность развития иммуноопосредованной эндокринопатии.

Гипофизит

У пациентов, получавших препарат НУРДАТИ, не сообщалось о случаях развития гипофизита. При этом известно о случаях развития гипофизита при применении других препаратов схожего механизма действия, в связи с чем возможно развитие данной нежелательной реакции при применении лекарственного препарата НУРДАТИ.

При развитии симптоматического гипофизита 2 или 3 степеней тяжести терапия препаратом НУРДАТИ должна быть временно остановлена. С целью терапии гипофизита должна быть начата терапия глюкокортикостероидами в дозе от 1 до 2 мг/кг/день метилпреднизолона или эквивалента, если подозревается острое воспаление гипофиза. При развитии жизнеугрожающего гипофизита следует отменить терапию препаратом НУРДАТИ без последующего возобновления. Мониторинг функции гипофиза и гормонального статуса должен продолжаться для подтверждения эффективности проводимой гормонозаместительной терапии.

Надпочечниковая недостаточность

В случае развития надпочечниковой недостаточности требуется приостановка терапии препаратом НУРДАТИ и назначение заместительной гормональной терапии в соответствии с клинической оценкой состояния пациента. В случае развития надпочечниковой недостаточности 3 или 4 степени тяжести терапия препаратом НУРДАТИ должна быть остановлена без последующего возобновления. Необходимо обеспечить мониторинг функции надпочечников и соответствующую гормональную заместительную терапию.

Сахарный диабет 1 типа

В случае развития у пациентов сахарного диабета требуется остановка терапии препаратом НУРДАТИ и назначение заместительной терапии инсулином. Необходимо обеспечить мониторинг уровня глюкозы в крови для подтверждения эффективности заместительной терапии. При жизнеугрожающих осложнениях сахарного диабета терапия препаратом НУРДАТИ должна быть остановлена без последующего возобновления.

Нарушение функции щитовидной железы

При развитии гипотиреоза терапия препаратом НУРДАТИ должна быть временно остановлена и начата гормональная заместительная терапия в случае необходимости. В случае симптоматического гипертиреоза терапия препаратом НУРДАТИ должна быть временно остановлена и в случае необходимости назначена антигипертиреоидная терапия.

Терапия глюкокортикостероидами в дозе от 1 до 2 мг/кг/день метилпреднизолона или эквивалента должна быть начата если подозревается острое воспаление щитовидной железы. В случае улучшения состояния терапия препаратом НУРДАТИ может быть возобновлена после постепенного уменьшения дозы глюкокортикостероидов, если необходимо. Мониторинг функции щитовидной железы должен продолжаться для подтверждения эффективности проводимой заместительной гормональной терапии. При развитии жизнеугрожающего гипотиреозидизма или гипертиреозидизма следует отменить терапию препаратом НУРДАТИ без последующего возобновления.

Иммуноопосредованные кожные реакции

У пациентов, получавших препарат НУРДАТИ, возможно развитие тяжелых форм сыпи и зуда. Необходимо проводить активное наблюдение за пациентами на предмет предполагаемых тяжелых нежелательных реакций со стороны кожных покровов.

В случае развития кожных реакций терапия препаратом НУРДАТИ должна быть приостановлена в случае 3 степени тяжести и остановлена без последующего возобновления в случае 4 степени тяжести иммуноопосредованной нежелательной реакции. Для терапии тяжелой сыпи должна быть начата терапия глюкокортикостероидами в дозе от 1 до 2 мг/кг/день метилпреднизолона или эквивалента. Для комбинированных препаратов с аналогичным механизмом действия были описаны редкие случаи развития синдрома Стивенса-Джонсона и токсического эпидермального некролиза, включая некоторые случаи с летальным исходом. При выявлении симптомов синдрома Стивенса-Джонсона и токсического эпидермального некролиза требуется остановка терапии НУРДАТИ без последующего возобновления и госпитализация пациента для проведения соответствующего лечения.

Иммуноопосредованные неврологические реакции

При применении препарата НУРДАТИ возможно развитие иммуноопосредованных неврологических нежелательных реакций. При развитии симптомов необъяснимой двигательной нейропатии, мышечной слабости или чувствительной нейропатии, продолжающихся более 4 дней, необходимо исключить возможные иные невоспалительные причины, такие как прогрессирование заболевания, инфекции, метаболический синдром или другие одновременно принимаемые лекарственные препараты. В случае нейропатии 2 степени тяжести (моторной нейропатии с одновременной чувствительной нейропатией, либо без таковой), для которой сохраняется вероятность взаимосвязи с препаратом НУРДАТИ, требуется временно остановить прием с последующим возобновлением в случае улучшения.

При развитии чувствительной нейропатии 3 или 4 степеней тяжести, для которой возможна взаимосвязь с препаратом НУРДАТИ, терапия препаратом должна быть остановлена без последующего возобновления. Лечение нейропатии следует проводить в соответствии с локальным руководством по лечению чувствительной нейропатии с незамедлительным назначением внутривенных глюкокортикостероидов (например, метилпреднизолона в дозе 2 мг/кг/день).

При наличии прогрессирующих симптомов моторной нейропатии следует рассматривать иммуноопосредованную этиологию с назначением соответствующего лечения. У пациентов с симптомами моторной нейропатии 3 или 4 степеней тяжести терапия препаратом НУРДАТИ должна быть отменена вне зависимости от подозреваемой причинно-следственной взаимосвязи.

Иные иммуноопосредованные реакции

При применении препаратов моноклональных антител против PD-1 в комбинации с антителами против CTLA-4 возможно развитие иных иммуноопосредованных нежелательных реакций: увеита, артрита, миозита, миокардита, панкреатита, синдрома Гийена-Барре, миастенического синдрома, гемолитической анемии, саркоидоза, энцефалита, миелита, васкулита, склерозирующего холангита, гастрита, неинфекционного цистита и гипопаратирозидизма.

У пациентов с кардиологическими или кардио-респираторными симптомами требуется оценка риска развития иммуноопосредованного миокардита. При подозрении на миокардит необходимо незамедлительное назначение глюкокортикостероидов в высоких дозах (преднизон в дозе от 1 до 2 мг/кг/день или метилпреднизолон в дозе от 1 до 2 мг/кг/день), консультация кардиолога и диагностическое обследование в соответствии с действующими клиническими рекомендациями. При подтверждении диагноза миокардита терапия препаратом НУРДАТИ должна быть отменена без последующего возобновления.

При подозрении на развитие иммуноопосредованных реакций требуется надлежащая оценка для подтверждения иммунной этиологии и исключения иных причин. В случае развития и подтверждения подозреваемой иммуноопосредованной реакции в зависимости от степени тяжести требуется временная приостановка применения препарата НУРДАТИ и назначение глюкокортикостероидов. В случае тяжелых и жизнеугрожающих иммуноопосредованных нежелательных реакций терапия препаратом НУРДАТИ не возобновляется.

Инфузионные реакции

При применении препарата НУРДАТИ возможно развитие тяжелых инфузионных реакций. При высокой степени тяжести или жизнеугрожающей инфузионной реакции

необходимо незамедлительно прервать инфузию препаратом НУРДАТИ и назначить соответствующую терапию для купирования инфузионной реакции. У пациентов с легкой или умеренной степенью тяжести инфузионных реакций может рассматриваться возможность продолжения применения препарата НУРДАТИ под тщательным наблюдением врача-онколога при проведении премедикации в соответствии со стандартами профилактики инфузионных реакций.

Пациенты с аутоиммунными заболеваниями

Пациенты с аутоиммунными заболеваниями в анамнезе (за исключением витилиго и хорошо контролируемых снижений функции органов эндокринной системы, таких как гипотиреоз) и другие пациенты, получающие системную иммуносупрессивную терапию (например, по показанию предотвращения отторжения трансплантата органа), не изучались в ходе клинических исследований. В связи с особенностями механизма действия нурулимаба, индуцируемое им повышение реактивности Т-клеток может снижать эффективность иммуносупрессивной терапии с повышением риска обострения сопутствующего аутоиммунного заболевания или отторжения трансплантата. Применение препарата НУРДАТИ следует избегать у пациентов с серьезными активными аутоиммунными заболеваниями, у которых активация иммунной системы может приводить к серьезным осложнениям. У иных пациентов с аутоиммунными заболеваниями препарат НУРДАТИ следует применять с осторожностью с тщательной оценкой индивидуального соотношения «польза-риск».

Вспомогательные вещества

Данный препарат содержит 0,013 ммоль (или 0,299 мг) натрия на 1 мл. Необходимо учитывать пациентам, находящимся на диете с ограничением поступления натрия.

4.5. Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и другие виды взаимодействия

Следует избегать применения системных глюкокортикостероидов или иммунодепрессантов до начала терапии препаратом НУРДАТИ, учитывая их возможное влияние на фармакодинамическую активность и эффективность препарата НУРДАТИ. Тем не менее, системные глюкокортикостероиды или другие иммунодепрессанты можно использовать после начала лечения препаратом НУРДАТИ для терапии иммуноопосредованных нежелательных реакций.

Любые антикоагулянты и(или) антиагреганты должны использоваться с осторожностью, учитывая риск развития желудочно-кишечных кровотечений (возможный вариант

иммуноопосредованных нежелательных явлений) на фоне приема моноклональных антител против CTLA-4.

В рамках клинического исследования № BCD-100-6/VIVACE на фоне комбинированного применения препаратов НУРДАТИ и цисплатина были зарегистрированы иммуноопосредованные серьезные нежелательные реакции, в связи с чем совместное применение препарата НУРДАТИ с платиносодержащей химиотерапией не рекомендовано до получения дополнительной информации.

Специальных исследований фармакокинетического взаимодействия препарата НУРДАТИ с другими лекарственными препаратами не проводили. Поскольку препарат НУРДАТИ представляет собой комбинацию моноклональных антител и метаболитов препарата не связан с метаболизирующими ферментами, включая ферменты цитохрома (СУР), не ожидаются лекарственные взаимодействия на этапе метаболического превращения.

4.6. Фертильность, беременность и лактация

Женщины с детородным потенциалом

Женщины детородного возраста должны использовать надежные методы контрацепции во время лечения препаратом и в течение не менее 10 недель после введения последней инфузии препарата.

Беременность

Данные о применении препарата НУРДАТИ у беременных женщин отсутствуют. Специальные исследования по изучению влияния препарата НУРДАТИ на репродуктивную функцию у животных не проводились, тем не менее, в рамках доклинических исследований было показано, что блокада сигнальной системы контрольных точек иммунитета приводит к повышению риска иммуноопосредованного отторжения развивающегося плода и его гибели.

Известно, что человеческий иммуноглобулин IgG1 способен проникать через плацентарный барьер, следовательно, пролголимаб и нурулимаб (являющиеся IgG1), входящие в состав препарата НУРДАТИ, могут проникать от матери к развивающемуся плоду. Таким образом, не рекомендуется применение препарата НУРДАТИ во время беременности, а также у женщин с сохранной репродуктивной функцией, не использующих надежных средств контрацепции, если клиническая польза не превышает возможные риски.

Лактация

Нет данных о секреции препарата НУРДАТИ в грудное молоко. Известно, что антитела (включая IgG1) способны секретироваться в грудное молоко, следовательно, невозможно

исключить риск для новорожденных детей и детей, находящихся на грудном вскармливании. Существенное системное воздействие на новорожденных детей и детей, находящихся на грудном вскармливании, не ожидается ввиду ограниченного уровня секреции IgG1 в грудное молоко и низкой биодоступности при пероральном поступлении. Решение о необходимости прекращения грудного вскармливания или прекращения применения препарата НУРДАТИ следует принимать, учитывая пользу грудного вскармливания для ребенка и пользу терапии препаратом НУРДАТИ для женщины. Если женщина принимает решение о лечении препаратом НУРДАТИ, ей следует рекомендовать отказаться от грудного вскармливания на период лечения и в течение как минимум 10 недель после последней инфузии препарата НУРДАТИ.

Фертильность

Клинические данные о возможном влиянии препарата НУРДАТИ на репродуктивную функцию отсутствуют.

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

Отсутствуют данные о влиянии препарата НУРДАТИ на способность управлять транспортными средствами и работать с машинами и (или) механизмами. Учитывая то, что при терапии другими препаратами моноклональных антител против PD-1 и CTLA-4 отмечались эпизоды головокружения, пациентам, испытывающим головокружение при применении препарата НУРДАТИ, не рекомендуется управлять транспортными средствами и механизмами до тех пор, пока головокружение не прекратится.

Сообщалось об утомляемости после введения препарата НУРДАТИ (см. раздел 4.8).

4.8. Нежелательные реакции

Резюме профиля безопасности

По данным проведенных клинических исследований препарата НУРДАТИ среди наиболее частых нежелательных реакций регистрировались отклонения в лабораторных и инструментальных данных (повышение уровня аланинаминотрансферазы, аспартатаминотрансферазы, конъюгированного билирубина, лактатдегидрогеназы в крови, мочевины в крови, мочевой кислоты в крови), общие нарушения и реакции в месте введения (астения, усталость), нарушения со стороны крови и лимфатической системы (анемия, лимфопения, нейтропения, тромбоцитопения), эндокринные нарушения (гипотиреозидизм, гипертиреоз), желудочно-кишечные нарушения (тошнота).

Табличное резюме нежелательных реакций

НР представлены в соответствии с системно-органный классификацией (MedDRA) и установленными категориями по частоте встречаемости: очень часто ($\geq 1/10$), часто ($\geq 1/100$, но $< 1/10$), нечасто ($\geq 1/1000$, но $< 1/100$), редко ($\geq 1 / 10\ 000$, но $< 1 / 1000$), очень редко ($< 1 / 10\ 000$), частота неизвестна (на основании имеющихся данных оценить невозможно).

Безопасность препарата НУРДАТИ оценивалась у 117 пациентов с нерезектабельной (неоперабельной) или метастатической меланомой в рамках рандомизированного многоцентрового двойного слепого плацебо-контролируемого исследования II фазы № VCD-217-1/OBERTON.

Пациенты в группе VCD-217 (58 пациентов) получали 4 инфузии комбинированного препарата (нурулимаб + пролголимаб), далее с 5 инфузии пролголимаб в монотерапии до прогрессирования или непереносимой токсичности. В группе монотерапии пролголимабом (59 пациентов) - только пролголимаб до прогрессирования или непереносимой токсичности.

Система органов	Нежелательная реакция		Частота
	Нурулимаб + Пролголимаб (N = 58)	Пролголимаб (N = 59)	
Инфекции и инвазии	Пневмония	Пневмония	Часто
	Грибковый фарингит		Нечасто
Доброкачественные, злокачественные и неуточненные новообразования (включая кисты и полипы)	Раковая боль		Часто
	Кровоточащая опухоль	Кровоточащая опухоль	Нечасто
Нарушения со стороны крови и лимфатической системы	Анемия Лимфопения Тромбоцитопения	Анемия Лимфопения	Очень часто
	Лейкопения Нейтропения	Нейтропения Лимфоцитоз Моноцитоз Нейтрофилия Тромбоцитопения Лейкоцитоз Эозинофилия	Часто
	Фебрильная нейтропения	Базофилия Боль в лимфатическом узле Лейкопения Лимфаденопатия	Нечасто

Система органов	Нежелательная реакция		Частота
	Нурулимаб + Пролголимаб (N = 58)	Пролголимаб (N = 59)	
		Тромбоцитоз	
Эндокринные нарушения	Гипотиреозидизм Гипертиреоз	Гипотиреозидизм Гипертиреоз	Очень часто
	Недостаточность коры надпочечников ^a Тиреозидит ^b	Тиреозидит	Часто
		Гиперпролактинемия	Нечасто
Нарушения метаболизма и питания	Гипергликемия Снижение аппетита	Гипергликемия	Часто
	Гипокальциемия Сахарный диабет	Снижение аппетита Гипоальбуминемия Гиперкалиемия Гипернатриемия Гиперурикемия Гипоурикемия	Нечасто
Психические нарушения	Бессонница Депрессия Раздражительность Чувство тревоги		Часто
	Расстройство сна		Нечасто
Нарушения со стороны нервной системы	Головная боль Головокружение Парестезия Нарушение памяти	Головная боль	Часто
	Дисгевзия	Нарушение памяти Периферическая нейропатия Кровоизлияние внутричерепное	Нечасто
Нарушения со стороны органа зрения	Иридоциклит Увеит	Увеит	Нечасто
Нарушения со стороны сердца	Синусовая брадикардия Синусовая тахикардия Аритмия ^c	Тахикардия	Часто
	Аутоиммунный миокардит Фибрилляция предсердий	Сердцебиение Фибрилляция предсердий Блокада левой ножки пучка Гиса Кардиомиопатия Синусовая тахикардия	Нечасто
Нарушения со стороны сосудов	Гипертензия	Гипертензия	Часто
		Гиперемия	Нечасто
Нарушения со	Одышка	Кашель	Часто

Система органов	Нежелательная реакция		Частота
	Нурулимаб + Пролголимаб (N = 58)	Пролголимаб (N = 59)	
стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения	Кашель Пневмонит	Пневмонит	
		Отёк ротоглотки	Нечасто
Желудочно-кишечные нарушения	Тошнота		Очень часто
	Боль в верхних отделах живота Колит Рвота	Тошнота Диарея	Часто
Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей	Гепатит ^d		Часто
		Печеночная недостаточность	Нечасто
Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей		Протеинурия	Часто
		Лейкоцитурия	Нечасто
Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей	Зуд Гипергидроз Кожная гипопигментация ^e Сыпь	Зуд Сыпь Витилиго Эритема	Часто
	Алоpecia Сухая кожа	Гипергидроз Кожная гиперпигментация	Нечасто
Нарушения со стороны мышечной, скелетной и соединительной ткани	Артралгия Боль в паховой области		Часто
	Боль в конечностях Боль в костях Боль со стороны спины Миозит	Артралгия Миалгия Миозит Костно-мышечная боль в грудной клетке	Нечасто
Общие нарушения и реакции в месте введения	Астения Усталость		Очень часто
	Периферический отек Пирексия	Астения Повышение температуры тела	Часто
		Озноб Гриппоподобное заболевание Недомогание Периферический отек Генерализованный отек	Нечасто
Лабораторные и инструментальные данные	Повышение уровня аланинаминотрансферазы Повышение уровня		Очень часто

Система органов	Нежелательная реакция		Частота
	Нурулимаб + Пролголимаб (N = 58)	Пролголимаб (N = 59)	
	аспаратаминотрансферазы Повышение уровня конъюгированного билирубина Повышение уровня лактатдегидрогеназы в крови Повышение уровня мочевины в крови Повышение уровня мочевой кислоты в крови		
	Повышение уровня амилазы Повышение уровня щелочной фосфатазы в крови Увеличение веса Повышение уровня креатинина в крови Снижение веса Повышение уровня билирубина в крови Повышение уровня тиреотропного гормона в крови Повышение уровня тироксина	Повышение уровня амилазы Повышение уровня щелочной фосфатазы в крови Повышение уровня аланинаминотрансферазы Повышение уровня аспаратаминотрансферазы Повышение уровня тиреотропного гормона в крови Повышение уровня лактатдегидрогеназы в крови Повышение уровня конъюгированного билирубина Повышение уровня мочевины в крови Сокращение активированного частичного тромбопластинового времени Повышение уровня гамма-глутамилтрансферазы Повышение уровня фибриногена в крови	Часто

^a Надпочечниковая недостаточность (включая вторичную надпочечниковую недостаточность и иммуноопосредованную надпочечниковую недостаточность)

^b Тиреоидит (включая аутоиммунный тиреоидит и иммуноопосредованный тиреоидит).

^c Аритмия (включая синусовую аритмию, наджелудочковые экстрасистолы, экстрасистолы желудочков).

^d Гепатит (включая иммуноопосредованный гепатит и токсический гепатит).

^e Кожная гипопигментация (включая витилиго).

Ниже приведены нежелательные реакции, которые отмечались при комбинированной терапии препаратами тех же классов, что и препарат НУРДАТИ: моноклональными антителами против PD-1 (пембролизумабом, ниволумабом) и против CTLA-4 (ипилимумабом). Учитывая одинаковый механизм действия возможно возникновение описанных нежелательных реакций у пациентов, получающих терапию препаратом НУРДАТИ.

Инфекции и инвазии

Очень часто: инфекция верхних дыхательных путей; часто: рожистое воспаление, пневмония, бронхит, конъюнктивит; нечасто: пневмония, сепсис, септический шок, гастроэнтерит, дивертикулит, инфекции мочевыводящих путей, инфекции дыхательных путей; редко: асептический менингит.

Новообразования доброкачественные, злокачественные и неустраненной природы (в том числе кисты и полипы)

Часто: боль в опухоли; нечасто: паранеопластический синдром; редко: гистиоцитарный некротический лимфаденит (лимфаденит Кикучи).

Со стороны крови и лимфатической системы

Очень часто: лейкоцитоз, моноцитоз, нейтрофилия, анемия; часто: лимфопения, лимфоцитоз, полицитемия, тромбоцитоз, тромбоцитопения, нейтропения; нечасто: эозинофилия, гемолитическая анемия, лейкопения; редко: иммунная тромбоцитопеническая пурпура, гемолитическая анемия, красноклеточная аплазия, гемофагоцитарный лимфогистиоцитоз; частота неизвестна: гистиоцитоз.

Со стороны иммунной системы

Часто: инфузионные реакции, гиперчувствительность (в т.ч. анафилактические реакции); нечасто: саркоидоз; частота неизвестна: отторжение трансплантатов солидных органов.

Со стороны эндокринной системы

Очень часто: гипотиреоз, гипертиреоз, тиреоидит; часто: повышение уровня ТТГ, гипопитуитаризм (включая гипофизит), аутоиммунный тиреоидит, диабет, недостаточность функции надпочечников; нечасто: гипогонадизм, снижение уровня ТТГ; редко: диабетический кетоацидоз, гипопаратиреоидизм.

Нарушения обмена веществ и питания

Очень часто: снижение аппетита, гиперкалиемия; часто: гипонатриемия, гипокалиемия, гипокальциемия, дегидратация; нечасто: гипергликемия, метаболический ацидоз, алкалоз, гипофосфатемия, синдром лизиса опухоли, сахарный диабет I типа; частота неизвестна: синдром лизиса опухоли.

Психиатрические нарушения

Часто: спутанность сознания, бессонница; нечасто: изменение психического статуса, депрессия, снижение либидо

Со стороны нервной системы

Очень часто: головная боль, головокружение; часто: периферическая сенсорная нейропатия, летаргия; нечасто: полинейропатия, синдром Гийена-Барре, менингит (асептический), энцефалит, аутоиммунная центральная нейропатия (энцефалит), синкопе, краниальная нейропатия, отек мозга, периферическая нейропатия, атаксия, тремор, миоклония, нарушения речи, эпилепсия, аутоиммунная нейропатия (включая парез лицевого и отводящего нервов), миастения гравис; редко: демиелинизация, миастенический синдром, миелит.

Со стороны органов зрения

Часто: нечеткость зрения, болезненные ощущения в глазах, сухость глаз, увеит; нечасто: кровоизлияние в стекловидное тело, воспаление радужной оболочки глаза, отек глаза, блефарит, снижение остроты зрения, ощущение инородного тела в глазу, конъюнктивит; редко: Синдром Фогта-Коянаги-Харада, отслойка сетчатки.

Со стороны сердечно-сосудистой системы

Нечасто: васкулит, ангиопатия, периферическая ишемия, ортостатическая гипотензия, кровотечения из опухолевого очага, перикардialные нарушения (перикардialный выпот, перикардит, тампонада сердца, синдром Дресслера); редко: височный артериит, миокардит.

Со стороны дыхательной системы

Очень часто: одышка, кашель; часто: пневмонит, плевральный выпот, легочная эмболия; нечасто: дыхательная недостаточность, острый респираторный дистресс-синдром, инфильтрация легких, отек легких, аллергический ринит; редко: легочная инфильтрация.

Со стороны желудочно-кишечного тракта

Очень часто: колит, диарея, тошнота, рвота, боль в животе, запор; часто: желудочно-кишечное кровотечение, гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, воспаление слизистых оболочек, сухость во рту, стоматит; нечасто: кишечная перфорация, перфорация толстой кишки, перфорация кишечника, перитонит, панкреатит (в т.ч. аутоиммунный), энтероколит, язва желудка, язва толстой кишки, эзофагит, кишечная непроходимость, гастрит; редко: проктит, перфорация тонкого кишечника, язва двенадцатиперстной кишки.

Со стороны печени и желчных путей

Часто: нарушение функции печени; нечасто: печеночная недостаточность, гепатит, гепатомегалия, желтуха, холестаза; редко: склерозирующий холангит.

Со стороны кожи и подкожной клетчатки

Очень часто: сыпь, зуд; часто: дерматит, эритема, витилиго, крапивница, алопеция, ночная потливость, сухость кожи, экзема, акнеформный дерматит, кожные реакции тяжелой степени, уртикария; нечасто: многоформная эритема, розацеа, токсический эпидермальный некролиз, лейкоцитокластический васкулит, эксфолиация кожи, изменение цвета волос, лихеноидный кератоз, папулы, псориаз, синдром Стивенса-Джонсона; редко: синдром гиперчувствительности с эозинофилией (DRESS-синдром), токсический эпидермальный некролиз, узловая эритема; частота неизвестна: пемфигоид, склероатрофический лишай, прочие лишай.

Со стороны опорно-двигательной системы

Очень часто: артралгия, костно-мышечная боль; часто: миалгия, артрит, миозит, боль в конечностях, мышечные спазмы; нечасто: ревматическая полимиалгия, мышечная слабость, теносиновит, спондилоартропатия, синдром Шегрена; редко: полимиозит, миопатия, рабдомиолиз.

Со стороны почек и мочевыводящих путей

Часто: почечная недостаточность (в т.ч. острая почечная недостаточность); нечасто: тубулоинтерстициальный нефрит, гломерулонефрит, ацидоз почечных канальцев, гематурия, неинфекционный цистит; редко: протеинурия.

Нарушения со стороны репродуктивной системы

Нечасто: аменорея.

Общие нарушения и реакции на введение препарата

Очень часто: усталость, реакции в месте введения, пирексия, слабость, отеки, астения; часто: озноб, боли, боли в грудной клетке, гриппоподобный синдром, лихорадка; нечасто: полиорганная недостаточность, синдром системной воспалительной реакции, инфузионные реакции, субфебрильное состояние, повышенное потоотделение.

Со стороны инструментальных и лабораторных показателей

Очень часто: повышение уровня общего билирубина в крови, повышение уровня конъюгированного билирубина, повышение уровня глюкозы в крови, гипергликемия, повышение уровня фибриногена в крови, повышение уровня лактатдегидрогеназы (ЛДГ) в крови, повышение числа базофилов, снижение числа лимфоцитов, снижение числа нейтрофилов, гипомагниемия, лимфопения, анемия, гипонатриемия, гипоальбуминемия, повышение активности щелочной фосфатазы, повышение уровня креатинина в крови, повышение активности трансаминаз, повышение активности липазы, гиперкалиемия, повышение активности амилазы, гипокалиемия, лейкопения, гипомагниемия, нейтропения, тромбоцитопения, гипогликемия, гиперкальциемия; часто: снижение массы тела, повышение числа моноцитов, повышение числа тромбоцитов, повышение числа

эозинофилов, повышение числа эритроцитов, снижение уровня мочевины в крови, снижение уровня ТТГ в крови, снижение уровня тироксина в крови, снижение числа лейкоцитов, снижение числа моноцитов, снижение числа эритроцитов, удлинение активированного частичного тромбопластинового времени (АЧТВ), гипернатриемия, гипермагниемия; нечасто: гипокальциемия, повышение гамма-глутамилтрансферазы (ГГТП), повышение уровня тиреотропного гормона в крови, снижение кортизола в крови, снижение кортикотропина в крови, положительные антинуклеарные антитела, снижение тестостерона в крови; редко: аномальное содержание пролактина в крови.

Описание отдельных нежелательных реакций

Иммуноопосредованные нежелательные реакции

Ввиду своего механизма действия препарат НУРДАТИ может способствовать развитию иммуноопосредованных нежелательных реакций, в том числе тяжелых и с последующим летальным исходом. Пациенты должны находиться под наблюдением в течение длительного периода, поскольку нежелательные реакции, обусловленные применением препарата НУРДАТИ, могут развиваться в любое время в ходе терапии или после ее отмены. При подозрении на развитие иммуноопосредованной нежелательной реакции, требуется провести тщательную оценку состояния пациента для подтверждения иммунного генеза нежелательной реакции и исключения других возможных причин ее развития.

У пациентов, получавших препарат НУРДАТИ, отмечались иммуноопосредованные нежелательные реакции (см. раздел 4.4.).

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.

Адрес: 109012, г. Москва, Славянская площадь, д. 4, стр. 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 Беларусь

УП «Центр экспертиз и испытаний в здравоохранении»

Адрес: 220037, г. Минск, пер. Товарищеский, 2а

Телефон: +375 (17) 242-00-29

Факс: +375 (17) 242-00-29

Электронная почта: rcpl@rceth.by

Сайт в информационно-телекоммуникационной сети «Интернет»: <http://www.rceth.by>

Республика Казахстан

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

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

Телефон: +7 (7172) 78-99-11

Электронная почта: farm@dari.kz

Сайт в информационно-телекоммуникационной сети «Интернет»: <http://www.ndda.kz>

4.9. Передозировка

Клинические данные о передозировке препаратом НУРДАТИ отсутствуют.

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

5. ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

5.1. Фармакодинамические свойства

Фармакотерапевтическая группа: противоопухолевые средства; другие противоопухолевые средства; комбинации противоопухолевых средств.

Код АТХ: L01XY

Механизм действия

НУРДАТИ представляет собой комбинированный препарат, содержащий моноклональное антитело IgG1 против CTLA-4 (нурулимаб) и моноклональное антитело IgG1 против PD-1 (пролголимаб). Данные антитела относятся к ингибиторам контрольных точек иммунной системы.

Нурулимаб блокирует взаимодействие гликопротеина цитотоксического антигена Т-лимфоцитов 4 (CTLA-4) с его лигандами. CTLA-4 является негативным регулятором противоопухолевой активности Т-клеток. Ингибирование CTLA-4 усиливает активацию и пролиферацию Т-клеток, включая активацию и пролиферацию инфильтрирующих опухоль противоопухолевых Т-эффекторных клеток. Ингибирование CTLA-4 может также снижать функцию Т-регуляторных клеток, что может способствовать общему повышению реактивности Т-клеток, включая противоопухолевый иммунный ответ.

Пролголимаб представляет собой моноклональное антитело, специфически связывающее рецептор программируемой клеточной смерти 1 (PD-1) и блокирующее его взаимодействие с лигандами PD-L1 и PD-L2. Fc-фрагмент пролголимаба модифицирован с целью предотвращения цитотоксического действия на клетки-мишени, экспрессирующие PD-1. PD-1 — это белковый рецептор – контрольная точка иммунного ответа, который ограничивает активность Т-лимфоцитов. Опухолевые клетки могут использовать PD-1-опосредованный сигнальный каскад для ингибирования Т-клеточного иммунного ответа. При связывании рецептора PD-1 пролголимабом осуществляется двойная блокада PD-1-опосредованного сигнального пути, включающего лиганды PD-L1 и PD-L2 на опухолевых или иммунных клетках. В результате пролголимаб реактивирует опухоль-специфичные цитотоксические Т-лимфоциты и, таким образом, реактивирует противоопухолевый иммунитет.

Фармакодинамические эффекты

Анализ фармакодинамических параметров и их взаимосвязи с показателями эффективности показал, что на период лучшего ответа по сравнению с исходным уровнем среди ответивших на терапию субъектов наблюдалось значимое повышение уровня активированных цитотоксических Т-лимфоцитов и ICOS+ Т-хелперов. Изменение уровня Т-хелперов 9-го типа и концентрация IL-8 не являлось статистически значимым.

Иммуногенность

Связывающие и нейтрализующие антитела к моноклональному антителу против CTLA-4 были обнаружены у 2,1% субъектов в группе НУРДАТИ через 8 и более недель после четвертого введения препарата и не определялись через 36 и более недель, что согласуется с литературными данными об иммуногенности анти-CTLA-4 моноклональных антител. В течение анализируемого периода, соответствующего 12 месяцам терапии, не было отмечено иммуногенности моноклонального антитела против анти-PD-1 в группе, принимавшей НУРДАТИ, и пролголимаба в группе, получавшей пролголимаб.

Клиническая эффективность и безопасность

Эффективность и безопасность препарата НУРДАТИ оценивались у 117 пациентов с нерезектабельной (неоперабельной) или метастатической меланомой в рамках рандомизированного многоцентрового двойного слепого плацебо-контролируемого исследования II фазы № VCD-217-1/OBERTON. Первичной конечной точкой исследования являлась медиана выживаемости без прогрессирования (ВБП).

Пациенты в группе, получавшей НУРДАТИ, получали четыре инфузии препаратом НУРДАТИ в дозировке 0,2 мл/кг (данная доза содержит 3 мг/кг пролголимаба и 1 мг/кг нурулимаба) 1 раз в 3 недели, всего 4 внутривенных инфузии, и далее получали пролголимаб в виде внутривенной инфузии 1 мг/кг в режиме монотерапии 1 раз в 2 недели через 3 недели после 4-й инфузии НУРДАТИ. Пациенты в группе, получавшей пролголимаб в режиме монотерапии, получали пролголимаб 3 мг/кг 1 раз в 3 недели в количестве 4-х внутривенных инфузий и далее продолжали принимать пролголимаб в виде внутривенной инфузии 1 мг/кг в режиме монотерапии 1 раз в 2 недели.

Медиана ВБП в группе, получавшей НУРДАТИ, составила 12,2 месяца (95% ДИ, 4,1; НД), а в группе, получавшей пролголимаб в режиме монотерапии, составила 2,8 месяца (95% ДИ, 1,5; 4,7, RECIST 1.1). 24-месячная ВБП в группе, получавшей НУРДАТИ, составила 41%, а в группе, получавшей пролголимаб в режиме монотерапии, 25,4% (RECIST 1.1).

Медиана общей выживаемости (ОВ) для группы пациентов, получавших НУРДАТИ, не была достигнута (95% ДИ, НД; НД), для группы пациентов, получавших пролголимаб в режиме монотерапии, медиана ОВ также не была достигнута (95% ДИ, 27,8; НД). 24-месячная ОВ в группе, получавшей НУРДАТИ, составила 74,4% и 70,3% в группе, получавшей пролголимаб в режиме монотерапии.

Общая частота ответов (ОЧО) составила 44,8 (95% ДИ, 31,7%; 58,5%) в группе, получавшей НУРДАТИ, и 33,9% (95% ДИ, 22,1%; 47,4%) в группе, получавшей пролголимаб в режиме монотерапии по критериям RECIST 1.1. Полный ответ был зарегистрирован у 13,8% пациентов, в получавшей НУРДАТИ, и у 6,8% пациентов, получавшей пролголимаб в режиме монотерапии. Частичный ответ был зарегистрирован у 31,0% пациентов в группе, получавшей НУРДАТИ, и у 27,1% пациентов в группе, получавшей пролголимаб в режиме монотерапии. Частота достижения контроля над заболеванием составила 79,3% (95% ДИ, 66,6%; 88,8%) в группе, получавшей НУРДАТИ, и 52,5% (95% ДИ, 39,1%; 65,7%) в группе, получавшей пролголимаб в режиме монотерапии.

За 24 месяца терапии ответ на терапию был достигнут у 29 пациентов в группе, получавшей НУРДАТИ, и у 29 пациентов в группе, получавшей пролголимаб в режиме монотерапии по критериям iRECIST. Среди ответивших на терапию прогрессирование

заболевания в дальнейшем было отмечено у 5 пациентов в группе, получавшей НУРДАТИ, и у 10 пациентов в группе, получавшей пролголимаб в режиме монотерапии. Медиана длительности ответа не достигнута для группы пациентов, получавших НУРДАТИ (95% ДИ, 31,8; НД) и для группы пациентов, получавших монотерапию пролголимабом (95% ДИ, 11,0; НД). Медиана времени достижения ответа на терапию в группе, получавшей НУРДАТИ, составила 2,53 месяца (95% ДИ, 2,27; 5,55), а в группе, получавшей пролголимаб в режиме монотерапии, составила 3,65 месяца (95% ДИ, 2,23; 5,26).

В клиническом исследовании № BCD-217-1/OBERTON применяемая терапия переносилась пациентами удовлетворительно и, в целом, был продемонстрирован благоприятный профиль безопасности, ожидаемый для препарата класса ингибиторов иммунных контрольных точек, моноклональных антител к CTLA-4 и PD-1. По результатам анализа данных безопасности, полученных в течение 24 месяцев терапии, нежелательные явления были зарегистрированы у 98,3% пациентов группы, получавшей НУРДАТИ, и 83,1% пациентов группы, получавшей пролголимаб в режиме монотерапии. Доля субъектов с нежелательными реакциями, связанными с исследуемыми препаратами, была значимо выше в группе пациентов, получавшей НУРДАТИ, чем в группе пациентов, получавших пролголимаб в режиме монотерапии, и составила 75,9% и 55,9% соответственно.

Нежелательные явления 3-й и более степени тяжести отмечались у 36,2% пациента в группе, получавшей НУРДАТИ, и у 40,7% пациентов, в группе, получавшей пролголимаб в режиме монотерапии. Серьезные нежелательные явления отмечались у 24,1% пациентов в группе, получавшей НУРДАТИ, и у 28,8% пациентов в группе, получавшей пролголимаб в режиме монотерапии.

В группе пациентов, получавшей НУРДАТИ, по сравнению с группой пациентов, получавшей пролголимаб в режиме монотерапии, с большей частотой ($p < 0,01$) регистрировались иммуноопосредованные нежелательные явления любой степени тяжести, характерные для ингибиторов иммунных контрольных точек: 41,4% в группе НУРДАТИ и 18,6% - в группе монотерапии пролголимаба. В группе пациентов, получавшей НУРДАТИ, по сравнению с группой, получавшей пролголимаб в режиме монотерапии, также чаще встречались случаи развития тяжелых (3-й и более степени тяжести по СТСАЕ) иммуноопосредованных НЯ ($p < 0,01$): 15,5% в группе НУРДАТИ и 1,7% - в группе монотерапии пролголимаба.

Отмена терапии по причине развития нежелательных явлений потребовалась 15,5% пациентам в группе, получавшей НУРДАТИ, 5,1% пациентам в группе получавшей пролголимаб в режиме монотерапии.

Среди нежелательных явлений по органам и системам в клиническом исследовании наиболее часто (более чем у 5% пациентов, в порядке убывания частоты) регистрировались: отклонения в лабораторных и инструментальных данных, нарушения со стороны крови и лимфатической системы, общие нарушения и реакции в месте введения, желудочно-кишечные нарушения, нарушения со стороны сердца, инфекции и инвазии, эндокринные нарушения, нарушения метаболизма и питания, нарушения со стороны мышечной, скелетной и соединительной ткани, нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения, нарушения со стороны кожи и подкожной клетчатки, нарушения со стороны нервной системы, психические расстройства, нарушения со стороны сосудов и нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей.

5.2. Фармакокинетические свойства

Фармакокинетические свойства анти-CTLA-4 и анти-PD-1 компонентов препарата НУРДАТИ и пролголимаба в режиме монотерапии оценивались у 117 пациентов с нерезектабельной (неоперабельной) или метастатической меланомой в рамках рандомизированного многоцентрового двойного слепого плацебо-контролируемого исследования II фазы № VCD-217-1/OBERTON. Пациенты в группе, получавшей НУРДАТИ, получали четыре инфузии препаратом НУРДАТИ в дозировке 0,2 мг/кг (данная доза содержит 3 мг/кг пролголимаба и 1 мг/кг нурулимаба) 1 раз в 3 недели, всего 4 внутривенных инфузии, и далее получали пролголимаб в виде внутривенной инфузии 1 мг/кг в режиме монотерапии 1 раз в 2 недели через 3 недели после 4-й инфузии НУРДАТИ. Пациенты в группе, получавшей пролголимаб в режиме монотерапии, получали пролголимаб 3 мг/кг 1 раз в 3 недели в количестве 4-х внутривенных инфузий и далее продолжали принимать пролголимаб в виде внутривенной инфузии 1 мг/кг в режиме монотерапии 1 раз в 2 недели.

Анализ фармакокинетических показателей анти-CTLA-4 и анти-PD-1 компонентов препарата НУРДАТИ и пролголимаба в режиме монотерапии показал отсутствие значимого влияния одного компонента на фармакокинетику другого при применении в комбинации.

Абсорбция

Препарат НУРДАТИ вводится внутривенно, соответственно, он сразу и полностью становится биодоступным.

Распределение

В соответствии с ограниченным внесосудистым распределением, объем распределения препарата НУРДАТИ составляет 3,848 л для анти-CTLA-4 компонента, 3,029 л для анти-PD-1 компонента. Значение параметра для пролголимаба при использовании в монотерапии составляет 3,066 л.

Значение медианы максимальной концентрации анти-CTLA-4 компонента НУРДАТИ после первого введения составило 20688,0 нг/мл, время ее достижения – 3,5 ч. Площадь под кривой «концентрация анти-CTLA-4 – время» от 0 ч до 505,5 ч - 3510347,0 (нг/мл)·ч, площадь под кривой «концентрация анти-CTLA-4 – время» от 0 ч до бесконечности - 4546947,0 (нг/мл)·ч, период полувыведения – 169,06 ч. Медиана минимальной концентрации анти-CTLA-4 компонента НУРДАТИ перед вторым введением составила 3624,0 нг/мл, время ее достижения - 505,5 ч.

Медиана максимальной концентрации анти-PD-1 компонента НУРДАТИ после первого введения составила 79372,0 нг/мл, время ее достижения – 5,5 ч. Площадь под кривой «концентрация анти-PD-1 – время» от 0 ч до 505,5 ч - 14787828,0 (нг/мл)·ч, площадь под кривой «концентрация анти-PD-1 – время» от 0 ч до бесконечности - 20209216,0 (нг/мл)·ч, период полувыведения – 187,337 ч. Медиана минимальной концентрации анти-PD-1 компонента НУРДАТИ перед вторым введением в группе BCD-217 составила 15167,8 нг/мл, время ее достижения – 505,5 ч.

Полученные результаты согласуются с литературными данными для показателей фармакокинетики анти-PD-1 препаратов при совместной терапии с анти-CTLA-4 моноклональными антителами.

Биотрансформация

Компоненты НУРДАТИ, как и пролголимаб, подвергаются катаболизму неспецифичными путями.

Элиминация

Клиренс для анти-CTLA-4 компонента НУРДАТИ после первой дозы составляет 20,146 мл/ч. Клиренс анти-PD-1 компонента НУРДАТИ составляет 15,341 мл/ч, что соответствует значению параметра после первой заслепленной инфузии в рамках клинического исследования № BCD-217-1/OBERTON для пролголимаба в дозе 3 мг/кг - 16,178 мл/ч.

Период полувыведения анти-CTLA-4 компонента НУРДАТИ после инфузии первой дозы составляет 7 дней (169,06 ч). Период полувыведения анти-PD-1 компонента НУРДАТИ

после первой дозы - 7,8 дня (187,337 ч.). Период полувыведения пролголимаба после первой дозы составляет 9,3 дня (223,596 ч.).

Линейность (нелинейность)

Клиренс компонентов препарата НУРДАТИ носит линейный характер при применении в режиме дозирования 0,2 мл/кг (что соответствует анти-PD-1 в дозе 3 мг/кг и анти-CTLA-4 в дозе 1 мг/кг) каждые 3 недели.

Фармакокинетическая-фармакодинамическая зависимость

Не применимо.

Почечная недостаточность

Безопасность и эффективность препарата НУРДАТИ у пациентов с почечной недостаточностью не изучалась.

Печеночная недостаточность

Безопасность и эффективность препарата НУРДАТИ у пациентов с печеночной недостаточностью не изучалась.

Дети

Данные по фармакокинетике препарата у детей отсутствуют.

6. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

6.1. Перечень вспомогательных веществ

трегалозы дигидрат

натрия ацетата тригидрат

уксусная кислота ледяная (для коррекции pH)

вода для инъекций

6.2. Несовместимость

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

6.3. Срок годности

Невскрытый флакон

2 года.

После разведения

Препарат НУРДАТИ не содержит консерванты. С точки зрения микробиологической чистоты, приготовленный раствор должен использоваться немедленно. В противном случае приготовленный раствор можно хранить в защищенном от света месте до 30 часов

при температуре 2–8 °С (из указанных 30 часов раствор препарата может находиться при комнатной температуре (20–25 °С) в течение не более 6 часов, включая время, необходимое для введения препарата).

6.4. Особые меры предосторожности при хранении

В защищенном от света месте при температуре от 2 до 8 °С. Не замораживать.

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

6.5. Характер и содержание первичной упаковки

По 20,0 мл препарата помещают во флакон из бесцветного нейтрального стекла I гидролитического класса, укупоренный бромбутиловой резиновой пробкой, с обкаткой алюминиевым колпачком с пластиковой крышечкой типа «flip-off». На каждый флакон наклеивают самоклеящуюся этикетку. По 1 флакону с листком-вкладышем помещают в пачку из картона. Допускается наклеивание этикетки контроля первого вскрытия на пачку из картона.

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

Препарат не содержит консервантов и предназначен только для однократного использования. После хранения в холодных условиях при температуре от 2 °С до 8 °С флаконы с препаратом и/или приготовленный инфузионный необходимо нагреть до комнатной температуры перед использованием (оставить флакон при комнатной температуре или нагреть в руках до комнатной температуры; не использовать водяные бани или иные способы нагрева). Препарат НУРДАТИ используют после разведения. Подготовка препарата к введению должна проводиться в асептических условиях. Перед введением концентрат во флаконе следует визуально проверить на предмет отсутствия механических примесей и изменения окраски.

После вскрытия пластмассовой крышки верх флакона обязательно протирается раствором антисептика (например, марлевой салфеткой с этиловым спиртом).

Из флакона с концентратом препарата НУРДАТИ следует набрать необходимый объем концентрата. Для забора точного объема препарата могут быть использованы несколько шприцев и несколько флаконов.

Препарат фармакологически совместим с 0,9% раствором натрия хлорида или с 5% раствором декстрозы, которые являются изотоническими инфузионными растворами и не оказывают существенного влияния на параметры безопасности препарата.

Для расчета объема концентрата препарата НУРДАТИ для инфузии можно использовать формулу: объем концентрата для приготовления раствора для инфузии в мл равен массе тела пациента в кг, умноженному на предписанную дозу препарата НУРДАТИ (0,2 мл/кг).

Предварительно из инфузионного пакета отдельным шприцем необходимо забрать объем раствора, соответствующий суммарному объему препарата НУРДАТИ, которые предполагается ввести в пакет.

После в инфузионный пакет 0,9% раствора натрия хлорида (или 5% раствора декстрозы) добавляют соответствующий объем концентрата препарата НУРДАТИ, чтобы общий объем раствора для инфузии соответствовал изначальному объему инфузионного пакета. Концентрация компонента пролголимаба в приготовленном растворе должна составлять от 0,5 мг/мл до 10 мг/мл.

Приготовленный раствор перемешивают путем осторожного переворачивания емкости для инфузий, плавными движениями, избегая пенообразования. Не встряхивать!

Перед введением раствор следует проверить (визуально) на предмет отсутствия механических примесей и изменения окраски. Раствор для инфузий следует вводить сразу после его приготовления. Если инфузионный раствор не был использован немедленно, то суммарное время хранения и введения инфузии с использованием приготовленного инфузионного раствора не должно быть более 30 часов при температуре 2–8 °С (из указанных 30 часов раствор препарата может находиться при комнатной температуре (20–25 °С) в течение не более 6 часов, включая время, необходимое для введения препарата).

Если инфузию не удастся завершить в указанный в разделе 6.3. период хранения приготовленного раствора, оставшийся в инфузионном пакете раствор следует уничтожить и приготовить раствор заново в соответствии с инструкцией.

В пакет с готовым раствором для инфузии подсоединяется инфузионная система (перед подсоединением инфузионной системы место подсоединения должно быть обработано раствором антисептика). Для введения инфузионного раствора необходимо использовать инфузионный фильтр с материалом фильтра полиэфирсульфон (PES) и размером пор 0,2 мкм. Инфузионная система заполняется инфузионным раствором, после чего может быть подключена к периферическому катетеру или препарат может вводиться путем венепункции.

7. ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

Российская Федерация

АО «БИОКАД»

198515, г. Санкт-Петербург, вн.тер.г. поселок Стрельна, п. Стрельна, ул. Связи, д. 38, стр. 1, помещ. 89

Телефон: +7 (812) 380 49 33

Факс: +7 (812) 380 49 34

Адрес электронной почты: biocad@biocad.ru

7.1. Представитель держателя регистрационного удостоверения на территории Союза

Претензии потребителей направлять по адресу:

Российская Федерация.

АО «БИОКАД», 198515, г. Санкт-Петербург, вн.тер.г. поселок Стрельна, п. Стрельна, ул. Связи, д. 38, стр. 1, помещ. 89

Телефон: +7 (812) 380 49 33.

Факс: +7 (812) 380 49 34.

Адрес электронной почты: biocad@biocad.ru

Информацию о развитии нежелательных реакций направлять по адресу: safety@biocad.ru

8. НОМЕР РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

ЛП-№(003967)-(РГ-RU)

9. ДАТА ПЕРВИЧНОЙ РЕГИСТРАЦИИ (ПОДТВЕРЖДЕНИЯ РЕГИСТРАЦИИ, ПЕРЕРЕГИСТРАЦИИ)

Дата первой регистрации: 12 декабря 2023

10. ДАТА ПЕРЕСМОТРА ТЕКСТА

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

Данный лекарственный препарат зарегистрирован с установлением дополнительных требований и по этому лекарственному препарату ожидается представление

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 08.05.2024 № 9134
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0004)

дополнительных данных. Федеральная служба по надзору в сфере здравоохранения будет проводить экспертизу новых сведений, которые могут появляться ежегодно, а данная общая характеристика лекарственного препарата будет обновляться по мере необходимости.