Опдиво — Opdivo (Ниволумаб)

Противоопухолевое средство. Ниволумаб является человеческим моноклональным антителом, которое блокирует взаимодействие между рецептором программируемой смерти (PD-1) и его лигандами (PD-L1 и PD-L2). Ниволумаб представляет собой иммуноглобулин G4 (IgG4), его приблизительная молекулярная масса составляет 146 кДа.

Код АТХ: L01XC17 (Nivolumab)

Активное вещество: ниволумаб (nivolumab) Rec.INN зарегистрированное ВОЗ

Лекарственные формы: Концентрат д/пригот. р-ра д/инф. 10 мг/мл: фл. 4 млрег. №: ЛП-004026 от 22.12.16 — Действующее, Концентрат д/пригот. р-ра д/инф. 10 мг/мл: фл. 10 млрег. №: ЛП-004026 от 22.12.16 — Действующее

Форма выпуска, упаковка и состав препарата Опдиво®

Концентрат для приготовления раствора для инфузий от бесцветного до светло-желтого цвета, прозрачный или опалесцирующий.

* Фасовка производится с учетом перезакладки в 0.7 мл, что необходимо для гарантии полного извлечения заявленной дозировки. Извлекаемое количество ниволумаба (объем раствора) в одном флаконе — 40 мг (4 мл).

Вспомогательные вещества: натрия цитрата дигидрат — 27.6 мг, натрия хлорид — 13.7 мг, маннитол — 141 мг, пентетовая кислота — 0.0376 мг, полисорбат 80 — 0.94 мг, натрия гидроксид и/или хлористоводородная кислота — q.s. до pH 6.0, вода д/и — q.s. до 4.7 мл.

4 мл — флаконы бесцветного стекла (1) — пачки картонные.

Концентрат для приготовления раствора для инфузий от бесцветного

до светло-желтого цвета, прозрачный или опалесцирующий.

* Фасовка производится с учетом перезакладки в 0.7 мл, что необходимо для гарантии полного извлечения заявленной дозировки. Извлекаемое количество ниволумаба (объем раствора) в одном флаконе — 100 мг (10 мл).

Вспомогательные вещества: натрия цитрата дигидрат — 62.9 мг, натрия хлорид — 31.2 мг, маннитол — 321 мг, пентетовая кислота — 0.0856 мг, полисорбат 80 — 2.14 мг, натрия гидроксид и хлористоводородная кислота — q.s. до pH 6.0, вода д/и — q.s. до 10.7 мл.

10 мл — флаконы бесцветного стекла (1) — пачки картонные.

Клинико-фармакологическая группа: Противоопухолевый препарат.
Моноклональные антитела

Фармако-терапевтическая группа: Противоопухолевое средство,
моноклональные антитела

Фармакологическое действие

Противоопухолевое средство. Ниволумаб является человеческим моноклональным антителом, которое блокирует взаимодействие между рецептором программируемой смерти (PD-1) и его лигандами (PD-L1 и PD-L2). Ниволумаб представляет собой иммуноглобулин G4 (IgG4), его приблизительная молекулярная масса составляет 146 кДа.

PD-1 рецептор является негативным регулятором активности Т-клеток. Связывание PD-1 с лигандами PD-L1 и PD-L2, которые способны экспрессироваться клетками опухолей или иными клетками микроокружения опухолей, приводит к ингибированию пролиферации Т-клеток и секреции цитокинов. Ниволумаб потенцирует иммунный ответ посредством блокады связывания PD-1 с лигандами PD-L1 и PD-L2.

Фармакокинетика

Фармакокинетика ниволумаба линейна в диапазоне доз от 0,1 до 10 мг/кг.

Средний системный клиренс ниволумаба составляет 9,5 мл/ч (коэффициент

вариабельности — 49,7 %); средний V_d в равновесном состоянии — 8,0 л (коэффициент вариабельности — 30,4 %); средний $T_{1/2}$ составил 26,7 дней (коэффициент вариабельности — 101 %). Максимальная, минимальная и средняя концентрации ниволумаба в плазме после введения в течение 2 недель в дозе 3 мг/кг составляли 57,116 и 75.3 мкг/мл соответственно.

Клиренс ниволумаба возрастал при увеличении массы тела пациента, однако приведенная методика расчета дозы приводила к равновесным терапевтическим концентрациям ниволумаба в крови пациентов с различной массой тела (от 34 до 162 кг).

Метаболизм ниволумаба не описан, однако, ввиду идентичности структуры ниволумаба с человеческим моноклональным антителом IgG4, предполагаемый путь его метаболизма соответствует метаболизму эндогенного иммуноглобулина — распад на аминокислоты в каталитическом пути обмена белка.

Показания активных веществ препарата

Опдиво®

В качестве монотерапии неоперабельной или метастатической меланомы у взрослых пациентов; в качестве монотерапии местнораспространенного или метастатического немелкоклеточного рака легкого (НМРЛ) у взрослых после предшествующей химиотерапии; в качестве монотерапии распространенного почечно-клеточного рака (ПКР) у взрослых после предшествующей системной терапии.

Режим дозирования

Способ применения и режим дозирования конкретного препарата зависят от его формы выпуска и других факторов. Оптимальный режим дозирования определяет врач. Следует строго соблюдать соответствие используемой лекарственной формы конкретного препарата показаниям к применению и режиму дозирования.

Применяют в виде в/в инфузий. Введение следует проводить под руководством врача, имеющего опыт лечения онкологических заболеваний.

Рекомендуемая доза ниволумаба составляет 3 мг/кг массы тела в виде 60-минутной в/в инфузии каждые 2 недели. Лечение должно продолжаться при наличии клинического эффекта или до появления признаков непереносимой токсичности.

Решение о временном прекращении терапии или о полной отмене средства принимает врач на основании индивидуальной безопасности и переносимости средства.

Побочное действие

Инфекционные заболевания: часто — инфекция верхних дыхательных путей; нечасто — бронхит, пневмония; энцефалит.

Доброкачественные, злокачественные и неуточненные новообразования (включая полипы и кисты): редко — гистиоцитарный некротический лимфаденит (лимфаденит Кикучи).

Со стороны системы кроветворения: нечасто — эозинофилия.

Со стороны иммунной системы: нечасто — инфузионные реакции, анафилактические реакции, реакции гиперчувствительности.

Со стороны эндокринной системы: часто — гипергликемия, гипотиреоз, гипертиреоз; нечасто — недостаточность функции надпочечников, гипопитуитаризм, гипофизит, тиреоидит, диабетический кетоацидоз, сахарный диабет.

Со стороны обмена веществ: часто — снижение аппетита; нечасто — дегидратация, метаболический ацидоз.

Со стороны нервной системы: часто — периферическая нейропатия, головная боль, головокружение; нечасто — полиневропатия; редко — синдром Гийена-Барре, демиелинизация, миастенический синдром, аутоиммунная невропатия (включая парез лицевого и отводящего нервов).

Со стороны органа зрения: часто — нечеткость зрения, сухость глаз; нечасто — увеит.

Со стороны сердечно-сосудистой системы: часто — повышение АД; нечасто —

тахикардия, васкулит; редко — аритмия (включая желудочковую аритмию), мерцательная аритмия.

Со стороны дыхательной системы: часто — пневмонит, одышка, кашель; нечасто — плеврит; редко — инфильтрация легких.

Со стороны пищеварительной системы: очень часто — диарея, тошнота; часто — колит, стоматит, рвота, боль в животе, запор, сухость во рту; нечасто — панкреатит; редко — гастрит, язва двенадцатиперстной кишки.

Со стороны печени и желчевыводящих путей: нечасто — гепатит, гипербилирубинемия; редко — холестаз.

Со стороны кожи и подкожных тканей: очень часто — сыпь (в т.ч. пятнисто-папулезная сыпь, эритемная сыпь, зудящая сыпь, везикулезная сыпь, макулезная сыпь, кореподобная сыпь, папулезная сыпь, пустулезная сыпь, папулосквамозная сыпь, везикулезная сыпь, генерализованная сыпь, дерматит, акнеiformный дерматит, аллергический дерматит, атопический дерматит, буллезный дерматит, эксфолиативный дерматит, псориазiformный дерматит, медикаментозная сыпь), зуд; часто — витилиго, сухость кожи, эритема, алопеция; нечасто — многоформная эритема, псориаз, розацеа, крапивница; редко — токсический эпидермальный некролиз.

Со стороны костно-мышечной системы: часто — костно-мышечная боль (в т.ч. боль в спине, боль в костях, мышечно-скелетная боль в груди, костно-мышечный дискомфорт, миалгия, боль в шее, боль в конечностях, спинальная боль), артралгия; нечасто — ревматическая полимиалгия.

Со стороны мочевыводящей системы: нечасто — тубулоинтерстициальный нефрит, почечная недостаточность.

Общие реакции: очень часто — утомляемость; часто — повышение температуры тела, отеки (включая периферические отеки); нечасто — боль в груди.

Со стороны лабораторных показателей: очень часто — снижение массы тела; часто — повышение активности трансаминаз, повышение активности липазы, повышение активности амилазы, повышение активности ЩФ, повышение

креатинина, лимфопения, лейкопения, тромбоцитопения, анемия, гипонатриемия; нечасто — повышение концентрации общего билирубина, гиперкальциемия, гипокальциемия, гиперкалиемия, гипокалиемия, гипомагниемия, нейтропения, снижение абсолютного числа нейтрофилов, гипернатриемия; редко — гипермагниемия.

Противопоказания к применению

Повышенная чувствительность к компонентам средства; возраст до 18 лет; беременность, период грудного вскармливания.

С осторожностью: тяжелые аутоиммунные заболевания в активной стадии, при которых дальнейшая активация иммунной системы может представлять потенциальную угрозу жизни; нарушение функции печени средней и тяжелой степени; нарушение функции почек тяжелой степени; пациенты с показателями исходного функционального статуса ≥ 2 , неизлеченными метастазами головного мозга, аутоиммунными заболеваниями и пациенты, получавшие системные иммунодепрессанты; пациенты с симптоматическими интерстициальными заболеваниями легких и меланомой глаза, пациенты с 4 степенью тяжести нежелательных реакций, связанных с ранее проводимой анти-CTLA-4 терапией в анамнезе.

Применение при беременности и кормлении грудью

Противопоказано применение при беременности и в период грудного вскармливания.

Во время лечения и на период как минимум 5 мес после последнего введения средства женщинам детородного возраста следует применять меры контрацепции.

Применение при нарушениях функции

печени

Противопоказано применение при нарушениях функции печени средней и тяжелой степени.

При печеночной недостаточности легкой степени коррекции дозы не требуется.

Применение при нарушениях функции почек

Противопоказано применение при нарушениях функции почек тяжелой степени.

Коррекции дозы при легкой и средней степени тяжести нарушения функции почек не требуется.

Применение у детей

Противопоказано применение у детей в возрасте до 18 лет.

Применение у пожилых пациентов

Коррекции дозы у пациентов старше 65 лет и старше не требуется.

Особые указания

При применении ниволумаба возможны тяжелые, в т.ч. с летальным исходом, побочные реакции, вызванные влиянием на иммунную систему и обусловленные специфическим механизмом его действия. Пациенты должны находиться под непрерывным контролем как минимум в течение 5 мес после введения последней дозы, так как нежелательные реакции, обусловленные воздействием ниволумаба, могут развиваться в любой момент во время применения или после отмены терапии. При подозрении на развитие иммуноопосредованной нежелательной реакции должна быть проведена адекватная оценка для подтверждения или исключения иной этиологии.

Основываясь на тяжести нежелательной реакции, применение ниволумаба должно быть прекращено с возобновлением или без с назначением ГКС.

В случае проведения иммуносупрессивной терапии ГКС, предназначенной для устранения нежелательных реакций, после улучшения состояния снижение дозы ГКС проводят медленно, в течение по меньшей мере 1 мес. Быстрое снижение дозы может привести к ухудшению тяжести или рецидиву нежелательных реакций.

Иммуносупрессивную терапию препаратами, отличными от ГКС, назначают в случае наступления ухудшения или отсутствия улучшения при применении ГКС.

Применение ниволумаба следует прекратить во время получения пациентом иммуносупрессивной дозы ГКС или проведения иммуносупрессивной терапии.

Ниволумаб следует отменить при любых рецидивирующих иммуноопосредованных нежелательных реакциях от средней до тяжелой степени и отменить без возобновления при тяжелом иммуноопосредованном пневмоните и иммуноопосредованном гепатите а также жизнеугрожающих иммуноопосредованных нежелательных реакциях.

Влияние на способность к управлению транспортными средствами и механизмами

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

Лекарственное взаимодействие

Ниволумаб представляет собой человеческое моноклональное антитело. Ввиду того, что антитела не подвергаются метаболизму при участии изоферментов цитохрома P450 и других изоферментов, ингибирование или индукция этих ферментов при совместном применении с другими

лекарственными препаратами не оказывают влияние на фармакокинетику ниволумаба.

В связи с возможностью фармакодинамического взаимодействия следует избегать применения системных ГКС и других иммунодепрессантов перед назначением терапии ниволумабом. После начала терапии ГКС и другие иммунодепрессанты могут применяться для коррекции иммуноопосредованных побочных реакций, вызванных воздействием ниволумаба на иммунную систему. Применение системных ГКС после начала лечения не снижает эффективности ниволумаба.