

4,500+  
сотрудников

70+  
филиалов

2001  
год основания



**Р-ФАРМ**

Инновационные  
технологии  
здоровья

Исследования  
и разработки

Производство

Маркетинг

Дистрибуция

Группа компаний «Р-Фарм» – один из лидеров инновационных технологий здоровья.

Миссия «Р-Фарм» – повышение доступности передовых методов диагностики, профилактики и терапии.

Группа предлагает комплексные решения для системы здравоохранения и специализируется на исследованиях, разработке, производстве, коммерциализации высокотехнологичных лекарственных средств, лабораторного оборудования, медицинской техники, а также товаров для красоты и здоровья.

## **УТВЕРЖДЕНА**

Приказом Председателя  
РГУ «Комитет медицинского и  
фармацевтического контроля  
Министерства здравоохранения  
Республики Казахстан»

от «\_\_\_» \_\_\_\_\_ 202\_г.

№ \_\_\_\_\_

### **Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата (Листок-вкладыш)**

#### **Торговое наименование**

Китруда

#### **Международное непатентованное название**

Пембролизумаб

#### **Лекарственная форма, дозировка**

Концентрат для приготовления раствора для инфузий, 25 мг/мл

#### **Фармакотерапевтическая группа**

Антинеопластические и иммуномодулирующие препараты.  
Антинеопластические препараты. Антинеопластические препараты другие.  
Моноклональные антитела. Пембролизумаб

Код АТХ L01XC18

#### **Показания к применению**

Препарат Китруда в качестве монотерапии показан для лечения:

- неоперабельной или метастатической меланомы у взрослых пациентов;
- в качестве адъювантной терапии при меланоме III стадии с вовлечением лимфатических узлов после выполнения полной резекции у взрослых пациентов;
- метастатического немелкоклеточного рака легкого с экспрессией PD-L1  $\geq 50\%$  опухолевыми клетками, при отсутствии мутаций в генах эпидермального фактора роста (EGFR) или киназы анапластической лимфомы (ALK) у взрослых пациентов в качестве 1-й линии терапии;
- местно-распространённого или метастатического немелкоклеточного рака лёгкого (НМРЛ) у взрослых пациентов с экспрессией PD-L1  $\geq 1\%$  опухолевыми клетками, ранее получавших как минимум один курс химиотерапии, При наличии мутаций в генах EGFR или ALK пациенты

должны получить соответствующую специфическую терапию прежде, чем им будет назначено лечение препаратом Китруда;

– рецидивирующей или рефрактерной классической лимфомы Ходжкина (кЛХ) у взрослых и детей в возрасте от 3 лет, с неудачным исходом аутологичной трансплантации стволовых клеток (АутоТСК), или после как минимум двух предшествующих терапий при невозможности проведения АутоТСК;

– местно-распространенной или метастатической уротелиальной карциномы у взрослых пациентов, ранее получавших химиотерапию, включающую препараты платины;

– местно-распространенной или метастатической уротелиальной карциномы у взрослых пациентов, при невозможности проведения химиотерапии, включающей цисплатин, с экспрессией PD-L1 [Комбинированный показатель позитивности (КПП (CPS)  $\geq 10$ )] в опухоли, определяемой валидированным тестом, или при невозможности проведения химиотерапии, включающей препараты платины, независимо от статуса экспрессии PD-L1;

– в 1-ой линии терапии метастатической или неоперабельной рецидивирующей плоскоклеточной карциномы головы и шеи (ПРГШ) у взрослых пациентов с экспрессией PD-L1 с CPS  $\geq 1$ , в качестве монотерапии или в сочетании с химиотерапией платиной и 5-фторурацилом (5-FU);

– рецидивирующего или метастатического плоскоклеточного рака головы и шеи (ПРГШ) у взрослых пациентов с экспрессией PD-L1  $\geq 50\%$  опухолевыми клетками, при прогрессировании в ходе химиотерапии, включающей препараты платины, или после нее;

– в 1-ой линии терапии распространенного колоректального рака с высоким уровнем микросателлитной нестабильности (MSI-H) или нарушениями в системе репарации ДНК (dMMR) у взрослых.

Препарат Китруда в составе комбинированной терапии показан для лечения взрослых пациентов:

– в 1-ой линии терапии в комбинации с химиотерапией пеметрекседом и препаратом платины – при метастатическом неплоскоклеточном немелкоклеточном раке легкого (НМРЛ), при отсутствии мутаций в генах эпидермального фактора роста (EGFR) или киназы анапластической лимфомы (ALK);

– в 1-ой линии терапии в комбинации с карбоплатином и паклитакселом либо альбумин-стабилизированным нанодисперсным паклитакселом при метастатическом плоскоклеточном немелкоклеточном раке легкого (НМРЛ);

– в 1-ой линии терапии в комбинации с акситинибом - при распространённом почечно-клеточном раке (ПКР).

## **Перечень сведений, необходимых до начала применения**

### ***Противопоказания***

Гиперчувствительность тяжелой степени к действующему веществу или любому из вспомогательных веществ, входящих в состав препарата.

### ***Взаимодействия с другими лекарственными препаратами***

В настоящее время недостаточно данных по лекарственному взаимодействию с пембролизумабом.

Пембролизумаб выводится из циркуляции посредством катаболизма, поэтому метаболические лекарственные взаимодействия не ожидаются.

Следует избегать применения системных кортикостероидов или иммуносупрессантов перед началом курса терапии пембролизумабом из-за их потенциального негативного воздействия на фармакодинамическую активность и эффективность пембролизумаба. Однако, системные кортикостероиды или другие иммуносупрессанты могут использоваться после начала курса пембролизумабом для лечения иммуноопосредованных побочных реакций.

При лечении препаратом Китруда в комбинации с химиотерапией можно использовать кортикостероиды в качестве премедикации для профилактики рвоты и/или облегчения нежелательных реакций, связанных с химиотерапией.

### ***Специальные предупреждения***

Лечащий врач должен обсудить с пациентом все риски терапии препаратом Китруда.

#### ***Отслеживание***

Для улучшения отслеживания биологических лекарственных препаратов, наименование и номер серии введенного препарата следует четко записывать.

#### ***Оценка экспрессии PD-L1***

При оценке опухоли на статус экспрессии PD-L1 важно выбрать валидированную и устойчивую методику с целью минимизации ложно-отрицательных или ложно-положительных результатов.

#### ***Иммуноопосредованные нежелательные явления***

У пациентов, получавших пембролизумаб, отмечались иммуноопосредованные нежелательные реакции, включая тяжелые и случаи с летальным исходом. Большинство иммуноопосредованных нежелательных реакций, возникающих во время лечения пембролизумабом, были обратимы и контролировались посредством временной отмены терапии пембролизумабом, применения кортикостероидов и/или симптоматической терапии. Иммуноопосредованные нежелательные реакции также возникали после завершения терапии пембролизумабом. Иммуноопосредованные нежелательные реакции, затрагивающие более одной системы органов, могут развиваться одновременно.

При подозрении на развитие иммуноопосредованных побочных реакций необходимо выяснить этиологию заболевания и исключить другие причины заболевания. Основываясь на тяжести побочной реакции, следует приостановить терапию пембролизумабом и рассмотреть возможность назначения кортикостероидных препаратов.

После уменьшения симптомов до 1 или менее степени, отмену кортикостероидной терапии следует осуществлять в течение, по меньшей мере, 1 месяца с постепенным снижением дозы кортикостероидного препарата. На основании ограниченных данных в отношении пациентов, у которых иммуноопосредованные нежелательные реакции не поддавались контролю посредством применения кортикостероидов, следует рассмотреть возможность применения системных иммуносупрессоров.

Возможно возобновление терапии пембролизумабом в течение 12 недель после введения последней дозы, если степень нежелательного явления уменьшилась до  $\leq 1$  после постепенного снижения дозы кортикостероидного препарата ( $\leq 10$  мг преднизона (или другого препарата в эквивалентной дозе) в сутки).

Следует полностью отменить терапию пембролизумабом при повторном возникновении любой иммуноопосредованной побочной реакции 3 или 4 степени, кроме эндокринопатий, контролируемых с помощью гормонозаместительной терапии.

#### *Иммуноопосредованный пневмонит*

Имеются данные, что иммуноопосредованный пневмонит развивался у пациентов, получавших пембролизумаб. Необходимо контролировать состояние пациентов на наличие признаков и симптомов пневмонита. При подозрении на пневмонит следует использовать рентгенодиагностику и исключить другие причины. При диагностировании пневмонита 2 и выше степени следует назначить кортикостероидную терапию с начальной дозой, эквивалентной дозе преднизона 1-2 мг/кг/сутки, с последующим снижением. Необходимо приостановить терапию пембролизумабом у пациентов с пневмонитом 2 степени и полностью отменить терапию при тяжелом пневмоните 3 и 4 степени или рецидиве пневмонита 2 степени тяжести.

#### *Иммуноопосредованный колит*

Имеются данные, что иммуноопосредованный колит развивался у пациентов, получавших пембролизумаб. Необходимо контролировать состояние пациентов на наличие признаков и симптомов колита и исключить другие причины. При развитии колита 2 и выше степени необходимо назначить кортикостероидную терапию в начальной дозе, эквивалентной дозе преднизона 1-2 мг/кг/сутки, с последующим снижением дозы. Необходимо приостановить терапию пембролизумабом при колите 2 или 3 степени и отменить терапию при развитии колита 4 степени или рецидивирующего

колита 3 степени. Следует принимать во внимание потенциальный риск перфорации желудочно-кишечного тракта.

#### *Иммунноопосредованный гепатит*

При терапии пембролизумабом у пациентов может развиваться гепатит. Во время терапии необходимо контролировать изменение функции печени (в начале курса лечения, периодически во время лечения и по результатам клинической оценки) и симптомы гепатита и исключить другие причины. Необходимо назначить кортикостероидную терапию с начальной дозой, эквивалентной дозе преднизона 0.5-1 мг/кг/сут – при гепатите 2 степени и 1-2 мг/кг/сут – при гепатите 3 степени и выше, с последующим снижением дозы. В зависимости от уровня повышения ферментов печени необходимо приостановить или отменить терапию пембролизумабом.

#### *Иммуноопосредованный нефрит*

При терапии пембролизумабом возможно развитие иммуноопосредованного нефрита. Необходимо контролировать состояние пациентов для выявления изменений функции почек и других причин дисфункции почек. При выявлении нефрита 2 или выше степени необходимо назначить кортикостероидную терапию в начальной дозе, эквивалентной дозе преднизона 1-2 мг/кг/сут, с последующим снижением дозы. В зависимости от повышения уровня креатинина, необходимо приостановить терапию пембролизумабом при нефрите 2 степени и отменить терапию при 3 или 4 степени.

#### *Иммуноопосредованные эндокринопатии*

При терапии пембролизумабом у пациентов могут развиваться тяжелые эндокринопатии, включая недостаточность коры надпочечников, гипофизит, сахарный диабет 1 типа, диабетический кетоацидоз, гипотиреоз и гипертиреоз.

Для пациентов с тяжелой эндокринопатией может потребоваться длительная гормонозаместительная терапия.

#### *Иммуноопосредованный гипофизит*

Имеются сообщения о недостаточности коры надпочечников (первичная и вторичная) у пациентов, получавших пембролизумаб.

У пациентов, получавших пембролизумаб, сообщалось о случаях развития гипофизита (см. «Описание нежелательных реакций»).

Необходимо проводить наблюдение за пациентами в отношении признаков и симптомов гипофизита (включая гипопитуитаризм и вторичную надпочечниковую недостаточность) и исключить другие причины.

Необходимо рассмотреть вопрос о назначении кортикостероидной терапии для лечения недостаточности коры надпочечников и заместительной гормональной терапии в случае клинической необходимости, а приём пембролизумаба следует отложить при недостаточности коры надпочечников

2 степени или симптоматическом гипопизите до нормализации этих состояний на фоне применения заместительной гормональной терапии.

При симптоматическом гипопизите терапию пембролизумабом приостанавливают до тех пор, пока проводится лечение данного заболевания гормонозаместительной терапией.

Необходимо прервать терапию пембролизумабом или отменить ее при развитии недостаточности коры надпочечников или гипопизита 3 и 4 степени.

После уменьшения дозы кортикостероидных препаратов можно рассмотреть возможность возобновления терапии пембролизумабом, если это необходимо. Следует контролировать функцию гипофиза и уровни гормонов для обеспечения правильной гормонозаместительной терапии.

#### *Сахарный диабет 1 типа*

У пациентов, получавших пембролизумаб, наблюдались случаи развития сахарного диабета 1 типа, включая диабетический кетоацидоз. Необходимо контролировать состояние пациентов для выявления гипергликемии, признаков или симптомов диабета. При развитии диабета 1 типа следует рассмотреть необходимость назначения инсулина, а в случаях диабета 1 типа, при развитии гипергликемии  $\geq 3$  степени или кетоацидоза необходимо приостановить терапию пембролизумабом до достижения метаболического контроля.

#### *Нарушения функции щитовидной железы*

Нарушения функции щитовидной железы (гипотиреоз, гипертиреоз и тиреоидит) могут развиваться в любом периоде лечения пембролизумабом. Гипотиреоз чаще встречается у пациентов с ПРГШ, ранее перенесших лучевую терапию.

Необходимо контролировать состояние пациентов на наличие изменений в функции щитовидной железы (в начале курса лечения, периодически во время лечения и по результатам клинической оценки) и на наличие клинических признаков и симптомов нарушений функции щитовидной железы.

Гипотиреоз можно контролировать с помощью заместительной терапии без прерывания лечения и без назначения кортикостероидов. Гипертиреоз можно лечить симптоматически. Терапию пембролизумабом временно приостанавливают при гипертиреозе 3 и выше степени до улучшения состояния до 1 и менее степени. Следует контролировать функцию щитовидной железы и уровень гормонов для обеспечения проведения надлежащей гормонозаместительной терапии.

У пациентов с гиперфункцией щитовидной железы 3 или 4 степени, состояние которых улучшилось до 2 или менее степени, можно рассмотреть возможность возобновления терапии пембролизумабом после уменьшения дозы кортикостероидов, если это необходимо.

### *Иммуноопосредованные кожные реакции*

У пациентов, получавших пембролизумаб, возникали иммуноопосредованные кожные реакции. Пациенты должны быть обследованы на наличие подозрений на кожные реакции, и другие причины должны быть исключены. Исходя из степени тяжести побочной реакции, следует приостановить терапию пембролизумабом при кожной реакции 3 степени до улучшения состояния до 1 и менее степени или прекратить терапию пембролизумабом и назначить кортикостероидную терапию.

Имеются данные, что синдром Стивенса-Джонсона и токсический эпидермальный некролиз (ТЭН) развивались у пациентов, получавших пембролизумаб. При подозрении на синдром Стивенса-Джонсона и ТЭН, следует прекратить применение пембролизумаба и направить пациента в стационар для диагностики и получения соответствующего лечения. При подтверждении диагноза необходимо отменить применение пембролизумаба. Следует соблюдать осторожность при применении пембролизумаба пациентам, перенесшим ранее тяжёлую или жизнеугрожающую кожную реакцию при предшествующем лечении другими иммуностимулирующими противоопухолевыми препаратами.

### *Другие иммуноопосредованные нежелательные реакции*

Возможно развитие других клинически значимых иммуноопосредованных побочных реакций: увеит, артрит, миозит, миокардит, панкреатит, синдром Гийена-Барре, миастенический синдром, гемолитическая анемия, саркоидоз, энцефалит, миелит, васкулит и склерозирующий холангит.

При возникновении тяжелых побочных реакций 2 и 3 степени необходимо приостановить применение препарата Китруда и начать лечение кортикостероидами.

Лечение можно возобновить в течение 12 недель после введения последней дозы пембролизумаба, если тяжесть нежелательной реакции уменьшилась до  $\leq 1$  степени, и при этом доза кортикостероидной терапии эквивалентной дозе преднизона была снижена до  $\leq 10$  мг в день.

Терапия пембролизумабом отменяется при повторном развитии любых побочных, в том числе и токсических, реакций 3 и 4 степени.

При развитии миокардита, энцефалита или синдрома Гийена-Барре 3 или 4 степени, терапию пембролизумабом необходимо отменить.

### *Побочные реакции, связанные с трансплантатом*

#### *Отторжение трансплантата солидного органа*

В постмаркетинговом периоде были получены сообщения о полном отторжении трансплантата органа у пациентов, получавших ингибиторы PD-1.

Лечение пембролизумабом может увеличить риск полного отторжения трансплантата у реципиента. Необходимо оценить ожидаемую пользу терапии пембролизумабом в сравнении с риском возможного отторжения



органов у этих пациентов.

### Осложнения при трансплантации аллогенных гемопоэтических стволовых клеток (ТГСК)

#### *Аллогенная ТГСК после лечения пембролизумабом*

Случаи реакции «трансплантат против хозяина» (РТПХ), в том числе со смертельным исходом, и окклюзии печёночных вен (ОПВ) наблюдались у пациентов с классической лимфомой Ходжкина, получивших аллогенную ТГСК после предшествующей терапии пембролизумабом. Дополнительные данные не известны. Следует тщательно сопоставить потенциальную пользу ТГСК и возможный повышенный риск осложнений трансплантации в каждом индивидуальном случае.

#### *Аллогенная ТГСК перед лечением пембролизумабом*

Сообщалось о случаях острой РТПХ, в том числе о РТПХ со смертельным исходом, после лечения пембролизумабом у пациентов с аллогенной ТГСК в анамнезе. Пациенты, перенесшие РТПХ после трансплантации, могут подвергаться повышенному риску РТПХ при последующей терапии пембролизумабом. Следует сопоставить пользу лечения пембролизумабом с риском РТПХ у пациентов с аллогенной ТГСК в анамнезе.

#### *Повышенная смертность у пациентов с множественной миеломой при применении пембролизумаба в комбинации с аналогом талидомида и дексаметазоном*

Не рекомендуется лечение пациентов с множественной миеломой антителами, блокирующими PD-1 или PD-L1, в комбинации с аналогом талидомида и дексаметазоном. У пациентов с множественной миеломой назначение пембролизумаба в комбинации с аналогом талидомида и дексаметазоном, для которого не указано использование антител, блокирующих PD-1 или PD-L1, привело к увеличению смертности.

#### *Инфузионные реакции*

При введении пембролизумаба у пациентов с опухолями развивались инфузионные реакции, включая реакцию гиперчувствительности и анафилактическую реакцию. При развитии инфузионных реакций 3 или 4 степени следует прекратить инфузию и отменить терапию пембролизумабом. При развитии реакции 1 или 2 степени можно продолжить лечение пембролизумабом, также можно применить премедикацию жаропонижающими и антигистаминными препаратами.

#### *Предосторожности, связанные с заболеванием*

#### Использование пембролизумаба у пациентов с уротелиальной карциномой, ранее получавших платиносодержащую химиотерапию

Врачи должны учитывать более позднее начало действия пембролизумаба перед началом лечения пациентов с неблагоприятными прогностическими признаками и/или быстро прогрессирующими формами заболевания. При уротелиальной карциноме в группе терапии пембролизумабом наблюдалось

более высокое число летальных исходов в течение первых 2 месяцев по сравнению с группой химиотерапии. Факторами, связанными с ранней смертностью, были быстрое прогрессирование заболевания на предшествующей платиносодержащей терапии и наличие метастазов в печени.

*Применение пембролизумаба при уротелиальной карциноме с экспрессией PD-L1 (CPS  $\geq 10$ ) у пациентов, которым невозможно проведение химиотерапии, включающей цисплатин.*

Сопоставлены данные пациентов, получавших комбинированную химиотерапию на основе карбоплатина, а также пациентов, которым была назначена монокимиотерапия.

Кроме того, не проводился отдельный анализ эффективности и безопасности для ослабленных пациентов со статусом ECOG  $\geq 3$ , которым химиотерапия противопоказана. В отсутствие таких данных, в этой популяции пембролизумаб следует применять с осторожностью после тщательного рассмотрения потенциального соотношения пользы и риска на индивидуальной основе.

#### *Использование пембролизумаба в 1-ой линии терапии у пациентов с НМРЛ*

Частота возникновения нежелательных реакций при комбинированной терапии пембролизумабом и химиотерапией выше, чем при монотерапии пембролизумабом или только химиотерапией, что отражает вклад каждого из этих компонентов. Непосредственное сравнение пембролизумаба при использовании в комбинации с химиотерапией и монотерапии пембролизумабом отсутствует.

Врачи должны учитывать соотношение пользы и риска при выборе лечения (монотерапия пембролизумабом или пембролизумаб в комбинации с химиотерапией), прежде чем начать лечение пациентов с НМРЛ, ранее не подвергавшихся лечению, у которых опухоли экспрессируют PD-L1.

Данные по безопасности и эффективности применения препарата Китруда для пациентов  $\geq 75$  лет ограничены. Для пациентов в возрасте  $\geq 75$  лет комбинированную терапию пембролизумабом и химиотерапией следует использовать с осторожностью после тщательного рассмотрения соотношения потенциальной выгоды и риска на индивидуальной основе.

#### *Применение пембролизумаба в 1-ой линии терапии при лечении пациентов с ПРГШ*

В целом частота побочных реакций на комбинированную терапию пембролизумабом выше, чем для монотерапии пембролизумабом или только химиотерапии, что отражает вклад каждого из этих компонентов.

Перед началом лечения пациентам с плоскоклеточным раком головы и шеи, у которых в опухоли определяется экспрессия PD-L1, следует учитывать потенциальное соотношение пользы и риска для доступных вариантов

лечения (монотерапия пембролизумабом или пембролизумаб в комбинации с химиотерапией).

#### Применение пембролизумаба в адъювантной терапии пациентов с меланомой

Наблюдалась тенденция к увеличению частоты тяжёлых и серьёзных нежелательных реакций у пациентов  $\geq 75$  лет. Данные о безопасности применения пембролизумаба при меланоме в адъювантном режиме у пациентов  $\geq 75$  лет ограничены.

#### Применение пембролизумаба в комбинации с акситинибом для 1-ой линии терапии у пациентов с ПЖР

При применении пембролизумаба с акситинибом у пациентов с распространенным ПЖР наблюдалось повышение уровня АЛТ и АСТ 3 и 4 степени, и отмечались более высокие показатели, чем ожидалось. Следует контролировать уровень печеночных ферментов до начала терапии и периодически на протяжении лечения. Можно рассматривать более частый контроль уровня ферментов печени по сравнению с тем, когда лекарственные средства используются в качестве монотерапии. Необходимо следовать инструкциям по медицинскому применению обоих лекарственных средств (см. раздел «Режим дозирования и способ применения» для акситиниба).

#### Пациенты, исключенные из клинических исследований

Пациенты со следующими заболеваниями были исключены из клинических исследований: с активными метастазами в ЦНС; с показателем общего состояния здоровья по шкале Восточной объединенной группы онкологов (ECOG)  $\geq 2$  (за исключением уротелиальной карциномы и ПЖР); инфекцией ВИЧ, гепатитом В или С; активным системным аутоиммунным заболеванием; интерстициальной легочной болезнью; предшествующей пневмонией, требующей системной кортикостероидной терапии; тяжелой гиперчувствительностью на другое моноклональное антитело в анамнезе; получающие иммуносупрессивную терапию и с тяжелыми иммуноопосредованными нежелательными явлениями, связанными с лечением ипилимумабом в анамнезе, определяемыми как токсичность 4 или 3 степени, требующими лечения кортикостероидами ( $> 10$  мг/сут преднизона или другого препарата в эквивалентной дозе) длительностью более 12 недель. Пациенты с активными инфекциями были исключены из клинических исследований и должны были быть пролечены до начала применения пембролизумаба. Активные инфекции, возникающие во время курса лечения пембролизумабом, контролировались посредством соответствующего медикаментозного лечения. Пациенты с клинически значимыми почечными (креатинин  $> 1.5$  х ВГН) или печеночными (билирубин  $> 1.5$  х ВГН, АЛТ, АСТ  $> 2.5$  х ВГН при отсутствии метастазов в печени) нарушениями на исходном уровне были исключены из клинических исследований, поэтому

данные по пациентам с почечной недостаточностью тяжелой степени и печеночной недостаточностью умеренной и тяжелой степени ограничены.

Имеются ограниченные данные по безопасности и эффективности препарата Китруда у пациентов с меланомой глаза.

После тщательного рассмотрения потенциального повышенного риска таким пациентам можно назначать пембролизумаб с соответствующим консервативным лечением.

#### *Применение в педиатрии*

Безопасность и эффективность применения препарата Китруда у детей младше 18 лет не установлена, за исключением педиатрических пациентов с кЛХ. Доступные данные описаны в разделе «Описание нежелательных реакций».

#### *Во время беременности или лактации*

Женщины репродуктивного возраста должны использовать надежные методы контрацепции во время лечения пембролизумабом и не менее 4 месяцев после введения последней дозы пембролизумаба.

#### *Беременность*

Введение пембролизумаба во время беременности может негативно воздействовать на плод, включая повышение частоты выкидышей или мертворождений. Известно, что человеческий иммуноглобулин G4 (IgG4) проникает через плацентарный барьер, а так как пембролизумаб является IgG4, потенциально он может передаваться от матери к развивающемуся плоду. Китруда не рекомендована во время беременности, если только клиническая польза не превышает потенциальный риск для плода.

#### *Лактация*

Неизвестно, выделяется ли препарат в грудное молоко. Лекарственные препараты могут выделяться в грудное молоко, поэтому рекомендуется прекратить грудное вскармливание до начала терапии пембролизумабом. Препарат противопоказан при грудном вскармливании, если только клиническая польза не превышает потенциальный риск для ребенка.

#### *Особенности влияния препарата на способность управлять транспортным средством или потенциально опасными механизмами*

Пембролизумаб имеет незначительное влияние на способность управлять транспортными средствами или механизмами. У некоторых пациентов было зарегистрировано чувство усталости и головокружение при применении пембролизумаба.

### **Рекомендации по применению**

*Лечение следует начинать и проводить под контролем квалифицированных и опытных врачей-онкологов*

*Тесты на PD-L1 у пациентов с НМРЛ, уротелиальной карциномой или ПРГШ*

Отбор пациентов с НМРЛ и ранее нелеченной уротелиальной карциномой на монотерапию препаратом Китруда рекомендуется проводить на основе определения экспрессии PD-L1 валидированным тестом.

Пациентам с ПРГШ следует подбирать режим в качестве монотерапии или комбинации с химиотерапией, включающей препарат платины и 5-фторурацил (5-ФУ), на основании экспрессии PD-L1 в опухоли, подтвержденной валидированным тестом.

### ***Режим дозирования***

Рекомендуемая доза препарата Китруда в качестве монотерапии для взрослых пациентов составляет 200 мг в виде внутривенной инфузии в течение 30 минут каждые 3 недели или 400 мг каждые 6 недель.

Рекомендуемая доза препарата Китруда в качестве монотерапии для педиатрических пациентов в возрасте от 3 лет и старше с кХЛ составляет 2 мг/кг массы тела (максимум до 200 мг) в виде внутривенной инфузии в течение 30 минут каждые 3 недели.

Рекомендуемая доза препарата Китруда в составе комбинированной терапии для взрослых пациентов составляет 200 мг в виде внутривенной инфузии в течение 30 минут каждые 3 недели.

Терапию препаратом Китруда следует проводить до прогрессирования заболевания или неприемлемой токсичности. Имеются сведения о возникновении атипичного ответа (например, первоначальное кратковременное увеличение размера опухоли или появление небольших новых очагов в течение первых нескольких месяцев терапии, с последующим уменьшением размеров опухоли). Клинически стабильным пациентам с начальными признаками прогрессирования заболевания рекомендуется продолжить лечение до подтверждения прогрессирования заболевания.

Адьювантную терапию препаратом Китруда у пациентов с меланомой проводят до рецидива заболевания, или до развития признаков неприемлемой токсичности, или сроком до одного года.

### ***Прерывание терапии или полная отмена терапии***

*Не рекомендуется снижение дозы препарата Китруда. Необходимо прекратить введение препарата для терапии побочных реакций, как описано в таблице 1.*

***Таблица 1. Рекомендуемые изменения терапии препаратом Китруда***

<i>Иммуноопосредованные нежелательные реакции</i>	<i>Тяжесть</i>	<i>Изменение лечения</i>
Пневмонит	2 степень	Прерывание терапии до уменьшения тяжести нежелательных реакций до 0 – 1 степени *
	3 или 4 степень, рецидивирующая 2	Отмена

	степень	
Колит	2 или 3 степень	Прерывание терапии до уменьшения тяжести нежелательных реакций до 0 – 1 степени *
	4 степень или рецидивирующая 3 степень	Отмена
Нефрит	2 степень с повышением уровня креатинина от > 1.5 до ≤ 3 раз выше верхней границы нормы (ВГН)	Прерывание терапии до уменьшения тяжести нежелательных реакций до 0 – 1 степени *
	3 и выше степень с повышением уровня креатинина > 3 раз выше ВГН	Отмена
Эндокринопатия	2 степень недостаточности коры надпочечников и гипофизит	Прерывание терапии и контроль с помощью заместительной гормональной терапии
	3 или 4 степень недостаточности коры надпочечников или симптомы нарушения функции гипофиза, диабет 1 типа, с гипергликемией ≥ 3 (глюкоза > 250 мг/дл или > 13.9 ммоль/л) или с кетоацидозом	Прерывание терапии до уменьшения тяжести нежелательных реакций до 0 – 1 степени* Для пациентов с 3 или 4 степенью эндокринопатии, с улучшением состояния до 2 степени и ниже, и контролируемой с помощью
	Гипертиреоз ≥ 3 степени	заместительной гормональной терапии возможно продолжение лечения препаратом Китруда после уменьшения дозы кортикостероидов, если это необходимо. В

	Гипотиреоз	противном случае лечение должно быть прекращено.  Гипотиреоз можно корректировать заместительной терапией без прерывания лечения.
Гепатит	2 степень с повышением уровня АЛТ или АСТ от 3 до 5 раз выше ВГН или билирубина от 1.5 до 3 раз выше ВГН	Прерывание терапии до уменьшения тяжести нежелательных реакций до 0 – 1 степени *
<b>ПРИМЕЧАНИЕ:</b> для пациентов с ПКР, получавших лечение пембролизумабом в комбинации с акситинибом при наличии повышенного уровня ферментов печени, смотрите раздел Режим дозирования и способ применения после этой таблицы.	3 и выше степень с повышением уровней АСТ или АЛТ $\geq 5$ раз выше ВГН или ОБ $\geq 3$ раз выше ВГН	Отмена
	Повышение АСТ или АЛТ $\geq 50\%$ от исходного уровня и сохранение данного повышения в течение 1 недели и более у пациентов с метастазами в печени, начавших терапию при повышенном уровне АСТ или АЛТ и 2 степени	Отмена
Реакции со стороны кожи:	3 степень или при подозрении на синдром Стивенса-Джонсона или токсический эпидермальный некролиз	Прерывание терапии до уменьшения тяжести нежелательных реакций до 0 – 1 степени *
	4 степень или при	Отмена

	подтверждении синдрома Стивенса-Джонсона или токсического эпидермального некролиза	
Другие иммуноопосредованные нежелательные реакции	На основании тяжести и типа реакции (2 или 3 степень)  Миокардит 3 или 4 степени Энцефалит 3 или 4 степени Синдром Гийена-Барре 3 или 4 степени 4 или рецидивирующая 3-я степень	Прерывание терапии до уменьшения тяжести нежелательных реакций до 0 – 1 степени* Отмена   Отмена
Инфузионные реакции	3 или 4 степень	Отмена

Степень токсичности определяется согласно классификации Национального Института Рака США (NCI-CTCAE, издание 4)

- Если токсичность, связанная с лечением, не уменьшается до 0 – 1 степени в течение 12 недель после введения последней дозы препарата Китруда, или при невозможности снизить дозу кортикостероидной терапии преднизолом (или другим препаратом в эквивалентной дозе)  $\leq 10$  мг в день в течение 12 недель, следует отменить терапию препаратом Китруда.
- Безопасность возобновления терапии пембролизумабом у пациентов, перенесших иммуноопосредованный миокардит, не установлена.
- Лечение препаратом Китруда в качестве монотерапии или комбинированной терапии следует отменить при 4 степени и повторном развитии иммуноопосредованных побочных реакций  $\geq 3$  степени (таблица 1)
- В случае развития гематологической токсичности у пациентов с классической лимфомой Ходжкина применение препарата Китруда необходимо временно приостановить до уменьшения тяжести нежелательных явлений до 0-1 степени.

#### *Китруда в комбинации с акситинибом при ПКР*

Для пациентов с ПКР, получавших лечение Китрудой в комбинации с акситинибом, для определения режима дозирования смотрите инструкцию по медицинскому применению препарата акситиниб. В случае применения в



комбинации с Китрудой повышение дозы акситиниба свыше первоначальной дозы 5 мг можно рассматривать через интервалы в шесть недель или дольше. При повышении уровня ферментов печени у пациентов с ПКР, получавших лечение Китрудой в комбинации с акситинибом:

- Если уровни АЛТ или АСТ в  $\geq 3$  раза выше верхней границы нормы, но меньше, чем 10-кратное превышение верхней границы нормы без сопутствующего повышения уровня общего билирубина в  $\geq 2$  раза верхней границы нормы, то необходимо прекратить прием препарата Китруда и акситиниба до момента, пока тяжесть нежелательных реакций не уменьшится до 0-1 степени.
- Необходимо рассмотреть кортикостероидную терапию. Можно рассмотреть повторное назначение одного лекарственного средства или последующее повторное назначение обоих лекарственных средств после восстановления показателей. В случае повторного назначения акситиниба можно рассмотреть сокращение дозы согласно инструкции по медицинскому применению акситиниба.
- Если АЛТ или АСТ в  $\geq 10$  раз выше верхней границы нормы или в  $> 3$  раза выше верхней границы нормы с сопутствующим повышением уровня общего билирубина в  $\geq 2$  раза превышающего верхнюю границу нормы, то прием препарата Китруда и акситиниба следует полностью прекратить, и необходимо рассмотреть возможность кортикостероидной терапии.

#### Особые группы пациентов

##### *Пациенты пожилого возраста*

Коррекция дозы для пациентов  $\geq 65$  лет не требуется. Данные по пациентам  $\geq 65$  лет с классической лимфомой Ходжкина ограничены для выводов по данной популяции. Недостаточно данных о монотерапии пембролизумабом у пациентов с резецированной меланомой III стадии, а также по комбинации пембролизумаба с акситинибом у пациентов с распространенным ПКР, в комбинации с химиотерапией у пациентов с метастатическим НМРЛ и о применении пембролизумаба (в комбинации с химиотерапией или в монотерапии) у пациентов в возрасте  $\geq 75$  лет в качестве 1-ой линии терапии метастатического или неоперабельного рецидивирующего ПРГШ.

##### *Пациенты с почечной недостаточностью*

Коррекция дозы для пациентов с почечной недостаточностью легкой или умеренной степени не требуется. Препарат Китруда не исследовался у пациентов с почечной недостаточностью тяжелой степени.

##### *Пациенты с печеночной недостаточностью*

Коррекция дозы для пациентов с печеночной недостаточностью легкой степени не требуется. Препарат Китруда не исследовался у пациентов с печеночной недостаточностью умеренной или тяжелой степени.

#### **Метод и путь введения**

*Введение инфузионного раствора*

Следует вводить раствор посредством внутривенной (в/в) инфузии в течение 30 мин. Не вводить препарат в виде в/в болюсной инъекции. При применении в составе комбинированной терапии смотрите инструкции по медицинскому применению всех противоопухолевых препаратов, входящих в комбинацию. При применении в комбинации с химиотерапией, препарат Китруда следует назначать первым.

#### *Приготовление инфузионного раствора*

- Препарат не встряхивать.
- Перед применением температуру флакона с раствором препарата Китруда необходимо довести до комнатной (не выше 25°C).
- Перед разбавлением препарата флакон может находиться вне холодильника при температуре не выше 25°C в течение 24 часов.
- Как и другие препараты для парентерального введения, готовый раствор перед введением следует визуально осмотреть для выявления посторонних частиц и изменения цвета. Раствор должен быть прозрачным, слегка опалесцирующим, от бесцветного до светло-желтого цвета. В случае наличия видимых частиц раствор не пригоден для применения.
- Необходимый объем препарата следует набрать до 4 мл (100 мг) из раствора во флаконе и перенести во флакон или пакет для в/в вливаний, содержащий 0.9% раствор натрия хлорида или 5% раствор глюкозы для приготовления разведенного раствора с конечной концентрацией 1–10 мг/мл. В каждом флаконе содержится дополнительно 0.25 мл (общий объем во флаконе – 4.25 мл) для обеспечения восстановления 4 мл раствора. Смешать полученный раствор осторожным вращением.

С точки зрения микробиологической чистоты готовый раствор следует использовать немедленно. **НЕ ЗАМОРАЖИВАТЬ ИНФУЗИОННЫЙ РАСТВОР!** В случае невозможности немедленного использования (учитывая химическую и физическую стабильность) готового раствора, приготовленный раствор можно хранить не более 96 часов при температуре от 2 °C до 8 °C, включая хранение не более 6 ч при комнатной температуре (при температуре не выше 25 °C). Если препарат хранится в холодильнике, то перед применением раствор во флаконе или пакете для в/в вливаний следует довести до комнатной температуры. В готовом растворе можно наблюдать белковоподобные частицы, от прозрачного до белого.

#### *Введение инфузионного раствора*

- Инфузионный раствор вводят в/в в течение 30 мин через систему для в/в вливания с использованием стерильного, апиrogenного, с низким связыванием белка фильтра с диаметром пор 0.2-5.0 микрон, встроенного или присоединяемого в инфузионную систему.
- Не вводить другие лекарственные препараты посредством того же в/в катетера.

- Препарат предназначен только для однократного использования. Следует утилизировать неиспользованную часть, оставшуюся во флаконе.
- Неиспользованный лекарственный препарат или отходы следует утилизировать в соответствии с локальными требованиями.

#### ***Меры, которые необходимо принять в случае передозировки***

В настоящее время информации по передозировке препаратом Китруда нет.

В случае передозировки должен проводиться тщательный контроль состояния пациента на наличие признаков и симптомов побочных реакций, и пациент должен получать соответствующее симптоматическое лечение.

#### ***Рекомендации по обращению за консультацией к медицинскому работнику для разъяснения способа применения лекарственного препарата***

Препарат вводится врачом или средним медицинским работником, имеющим опыт проведения данной лечебной процедуры.

#### **Описание нежелательных реакций, которые проявляются при стандартном применении ЛП и меры, которые следует принять в этом случае**

##### ***Резюме профиля безопасности***

Пембролизумаб чаще всего ассоциируется с иммуноопосредованными нежелательными явлениями. Большинство из них, включая тяжелые реакции, разрешались после проведения соответствующего лечения или отмены пембролизумаба, см. в «Описание отдельных нежелательных явлений» ниже.

Оценка безопасности пембролизумаба в качестве монотерапии проводилась у пациентов с распространенной меланомой, меланомой III стадии после резекции (адьювантная терапия), НМРЛ, кЛХ, уротелиальной карциномой или ПРГШ в четырех режимах дозирования (2 мг/кг один раз в 3 недели, 200 мг один раз в 3 недели, или 10 мг/кг один раз в 2 или 3 недели).

Данные по частоте побочных реакций, приведенные ниже и в Таблице 2, основаны на всех зарегистрированных побочных реакциях, независимо от оценки причинно-следственной связи. В этой популяции пациентов медиана времени наблюдения составила 7.3 месяца (в диапазоне от 1 дня до 31 месяца) и наиболее частыми нежелательными явлениями при применении пембролизумаба были: усталость (32%), тошнота (20%) и диарея (20%). Большинство сообщенных нежелательных явлений при применении в качестве монотерапии были 1 или 2 степени тяжести. Наиболее серьезными нежелательными явлениями были иммуноопосредованные нежелательные явления и тяжелые инфузионные реакции.

Проведена оценка безопасности пембролизумаба в комбинации с пеметрекседом и препаратом платины у пациентов с НМРЛ или ПРГШ, получающих 200 мг, 2 мг/кг или 10 мг/кг пембролизумаба каждые 3 недели, в клинических исследованиях. Значения частоты, включённые в ниже

приведённую Таблицу 2, основаны на всех зарегистрированных нежелательных лекарственных реакциях вне зависимости от оценки причинно-следственной связи.

В данной группе пациентов наиболее частыми нежелательными реакциями были анемия (50%), тошнота (50%), усталость (37%), запор (35%), диарея (30%), нейтропения (30%), снижение аппетита (28%) и рвота (25%). Частота возникновения нежелательных реакций у пациентов с НМРЛ 3-5 степени составила 67% при комбинированной терапии пембролизумабом и химиотерапией и 66% при применении только химиотерапии, а у пациентов с ПРГШ данные показатели составили 85% для комбинированной терапии с включением пембролизумаба и 84% для химиотерапии в комбинации цетуксимабом.

Безопасность пембролизумаба в комбинации с акситинибом была оценена у пациентов с распространенным ПКР, получающих пембролизумаб по 200 мг каждые 3 недели и акситиниб по 5 мг два раза в день. В этой популяции пациентов самыми частыми нежелательными реакциями были диарея (54%), гипертензия (45%), слабость (38%), гипотиреоз (35%), сниженный аппетит (30%), синдром ладонно-подошвенной эритродизестезии (28%), тошнота (28%), повышение уровня АЛТ (27%) и АСТ (26%), дисфония (25%), кашель (21%) и запор (21%). Частота возникновения нежелательных реакций 3-5 степени составила 76% для комбинированной терапии с включением пембролизумаба и 71% для монотерапии сунитинибом.

Табличное резюме нежелательных реакций

Нежелательные реакции, наблюдаемые у пациентов, получавших пембролизумаб в качестве монотерапии или в комбинации с химиотерапией, или другими противоопухолевыми лекарственными средствами, представлены в Таблице 2. Нежелательные реакции, которые, насколько известно, возникают при назначении только пембролизумаба или только химиотерапии, могут возникать во время лечения данными лекарственными препаратами в комбинации.

Эти реакции классифицированы по системам органов и по частоте. Частота определена как очень часто ( $\geq 1/10$ ), часто ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), нечасто ( $\geq 1/1\ 000$ ,  $< 1/100$ ), редко ( $\geq 1/10\ 000$ ,  $< 1/1\ 000$ ), очень редко ( $< 1/10\ 000$ ), неизвестно (частота не может быть оценена по имеющимся данным). В каждой группе распределенные по частоте нежелательные явления представлены в порядке убывания их серьезности.

**Таблица 2. Нежелательные явления у пациентов, получавших пембролизумаб**

	Монотерапия	Комбинированная с химиотерапией	Комбинированная с акситинибом
<i>Инфекции и инвазии</i>			

<i>Часто</i>	пневмония	пневмония	пневмония
<i>Со стороны кровеносной и лимфатической системы</i>			
<i>Очень часто</i>	анемия	анемия, нейтропения, тромбоцитопения	
<i>Часто</i>	тромбоцитопения, лимфопения	фебрильная нейтропения, лейкопения, лимфопения	анемия, нейтропения, лейкопения, тромбоцитопения
<i>Нечасто</i>	нейтропения, лейкопения, эозинофилия		лимфопения, эозинофилия
<i>Редко</i>	тромбоцитопеническая пурпура, гемолитическая анемия, чистая эритроцитарная аплазия, гемофагоцитарный лимфогистиоцитоз	эозинофилия	
<i>Со стороны иммунной системы</i>			
<i>Часто</i>	инфузионные реакции <sup>a</sup>	инфузионные реакции <sup>a</sup>	инфузионные реакции <sup>a</sup>
<i>Нечасто</i>	саркоидоз		
<i>Неизвестно</i>	отторжение трансплантантов солидных органов		
<i>Нарушения со стороны эндокринной системы</i>			
<i>Очень часто</i>	гипотиреоз <sup>b</sup>		гипертиреоз, гипотиреоз <sup>b</sup>
<i>Часто</i>	гипертиреоз	гипотиреоз, гипертиреоз	гипофизит <sup>d</sup> , тиреоидит <sup>e</sup> , недостаточность коры надпочечников <sup>c</sup>
<i>Нечасто</i>	недостаточность коры надпочечников <sup>c</sup> , гипофизит <sup>d</sup> , тиреоидит <sup>e</sup>	гипофизит <sup>d</sup> , тиреоидит <sup>e</sup> , недостаточность коры надпочечников <sup>c</sup>	
<i>Нарушения со стороны обмена веществ и питания</i>			
<i>Очень часто</i>	снижение аппетита	гипокалиемия,	снижение аппетита

		снижение аппетита	
<i>Часто</i>	гипонатриемия, гипокалиемия, гипокальциемия	гипонатриемия, гипокальциемия	гипокалиемия, гипонатриемия, гипокальциемия
<i>Нечасто</i>	сахарный диабет типа 1 <sup>f</sup>	сахарный диабет типа 1 <sup>f</sup>	сахарный диабет типа 1 <sup>f</sup>
<i>Психические расстройства</i>			
<i>Часто</i>	бессонница	бессонница	бессонница
<i>Нарушения со стороны нервной системы</i>			
<i>Очень часто</i>	головная боль	головокружение, головная боль, периферическая нейропатия, дисгевзия,	головная боль, дисгевзия
<i>Часто</i>	головокружение, периферическая нейропатия, вялость, дисгевзия	вялость	головокружение, вялость, периферическая нейропатия
<i>Нечасто</i>	эпилепсия	эпилепсия	миастенический синдром <sup>i</sup>
<i>Редко</i>	энцефалит, синдром Гийена–Барре <sup>g</sup> , миелит <sup>h</sup> , миастенический синдром <sup>i</sup> , менингит (асептический) <sup>j</sup>		
<i>Глазные болезни</i>			
<i>Часто</i>	сухость глаз	сухость глаз	сухость глаз
<i>Нечасто</i>	увеит <sup>k</sup>		увеит <sup>k</sup>
<i>Редко</i>	синдром Фогта– Коянаги–Харада (ФКХ)		
<i>Нарушения со стороны сердца</i>			
<i>Часто</i>	аритмия сердца <sup>†</sup> (включая мерцательную аритмию)	аритмия сердца <sup>†</sup> (включая мерцательную аритмию)	аритмия сердца <sup>†</sup> (включая мерцательную аритмию)
<i>Нечасто</i>	перикардальный выпот, перикардит	перикардальный выпот	миокардит <sup>l</sup>
<i>Редко</i>	миокардит <sup>l</sup>	миокардит <sup>l</sup> , перикардит	

<i>Сосудистые нарушения</i>			
<i>Очень часто</i>			гипертензия
<i>Часто</i>	гипертензия	гипертензия	
<i>Нечасто</i>		васкулит	
<i>Редко</i>	васкулит		
<i>Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения</i>			
<i>Очень часто</i>	одышка, кашель	одышка, кашель	одышка, кашель, дисфония
<i>Часто</i>	пневмонит <sup>m</sup>	пневмонит <sup>m</sup>	пневмонит <sup>m</sup>
<i>Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта</i>			
<i>Очень часто</i>	диарея, боль в животе <sup>n</sup> , тошнота, рвота, запор	диарея, тошнота, рвота, запор, боль в животе <sup>n</sup>	диарея, боль в животе <sup>n</sup> , тошнота, рвота, запор
<i>Часто</i>	колит <sup>o</sup> , сухость во рту	колит <sup>o</sup> , сухость во рту	колит <sup>o</sup> , сухость во рту
<i>Нечасто</i>	панкреатит <sup>o</sup> , язва желудочно-кишечного тракта <sup>q</sup>	панкреатит <sup>o</sup> , язва желудочно-кишечного тракта <sup>q</sup>	панкреатит <sup>o</sup> , язва желудочно-кишечного тракта <sup>q</sup>
<i>Редко</i>	перфорация тонкого кишечника		
<i>Нарушения со стороны печени</i>			
<i>Часто</i>			гепатит <sup>f</sup>
<i>Нечасто</i>	гепатит <sup>f</sup>	гепатит <sup>f</sup>	
<i>Редко</i>		склерозирующий холангит	
<i>Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей</i>			
<i>Очень часто</i>	сыпь <sup>s</sup> , зуд <sup>t</sup>	сыпь <sup>s</sup> , алопеция, зуд <sup>t</sup>	Синдром ладонно-подошвенной эритродизестезии, сыпь <sup>s</sup> , зуд <sup>t</sup>
<i>Часто</i>	тяжелые кожные реакции <sup>u</sup> , эритема, сухость кожи, витилиго <sup>v</sup> , экзема, алопеция, акнеформный дерматит	тяжелые кожные реакции <sup>u</sup> , эритема, сухость кожи	тяжелые кожные реакции <sup>u</sup> , акнеформный дерматит, дерматит, сухость кожи, алопеция, экзема, эритема
<i>Нечасто</i>	лихеноидный кератоз <sup>w</sup> , псориаз,	псориаз, дерматит акнеформный,	изменение цвета волос, лихеноидный

	дерматит, папулезная сыпь, изменение цвета волос	дерматит, витилиго <sup>v</sup> , экзема	кератоз <sup>w</sup> , папулезная сыпь, псориаз, витилиго <sup>v</sup>
<i>Редко</i>	токсический эпидермальный некролиз, синдром Стивенса-Джонсона, узловая эритема	изменение цвета волос, лихеноидный кератоз <sup>w</sup> , папулезная сыпь	
<i>Нарушения со стороны скелетно-мышечной и соединительной ткани</i>			
<i>Очень часто</i>	мышечные боли <sup>x</sup> , артралгия	мышечные боли <sup>x</sup> , артралгия	мышечные боли <sup>x</sup> , артралгия, боль в конечностях
<i>Часто</i>	боль в конечностях, миозит <sup>y</sup> , артрит <sup>z</sup>	миозит <sup>y</sup> , боль в конечностях, артрит <sup>z</sup>	миозит <sup>y</sup> , артрит <sup>z</sup> , теносиновит <sup>aa</sup>
<i>Нечасто</i>	теносиновит <sup>aa</sup>	теносиновит <sup>aa</sup>	синдром Шегрена
<i>Редко</i>	синдром Шегрена	синдром Шегрена	
<i>Нарушения со стороны почек</i>			
<i>Часто</i>		нефрит <sup>bb</sup> , острая почечная недостаточность	острая почечная недостаточность, нефрит <sup>bb</sup>
<i>Нечасто</i>	нефрит <sup>bb</sup>		
<i>Общие нарушения</i>			
<i>Очень часто</i>	утомляемость, астения, отеки <sup>cc</sup> , гипертермия	утомляемость, астения, гипертермия, отеки <sup>cc</sup>	утомляемость, астения, гипертермия
<i>Часто</i>	гриппоподобный синдром, озноб	озноб, гриппоподобный синдром	отеки <sup>cc</sup> , гриппоподобный синдром, озноб
<i>Изменение лабораторных показателей</i>			
<i>Очень часто</i>		увеличение уровня креатинина в крови	увеличение уровня АЛТ, увеличение уровня АСТ, увеличение уровня креатинина в крови
<i>Часто</i>	увеличение уровня АЛТ и АСТ, гиперкальцемиа, увеличение уровня щелочной фосфатазы,	гиперкальцемиа, увеличение уровня АЛТ, увеличение уровня АСТ, увеличение уровня	увеличение уровня щелочной фосфатазы, гиперкальцемиа, увеличение уровня билирубина



	увеличение уровня билирубина, креатинина в крови	щелочной фосфатазы	
<i>Нечасто</i>	увеличение уровня амилазы в крови	увеличение уровня билирубина, увеличение уровня амилазы в крови	увеличение уровня амилазы в крови
<p>* Частота побочных реакций, представленная в Таблице 2, может относиться не только к одному пембролизумабу, но также может быть следствием основного заболевания или приема других лекарственных средств, которые применялись в комбинации.</p> <p>† На основе стандартного запроса, включающего брадиаритмию и тахикардию</p>			

Следующие термины представляют собой группу взаимосвязанных событий, которые описывают состояние здоровья, а не одно событие.

- a. инфузионные реакции (гиперчувствительность к препарату, анафилактическая реакция, анафилактоидная реакция, гиперчувствительность и синдром высвобождения цитокинов)
- b. гипотиреоз (микседема)
- c. недостаточность коры надпочечников (болезнь Аддисона, острая адренкортикальная недостаточность, вторичная адренкортикальная недостаточность)
- d. гипопизит (гипопитуитаризм)
- e. тиреоидит (аутоиммунный тиреоидит и нарушение функции щитовидной железы)
- f. сахарный диабет 1 типа (диабетический кетоацидоз)
- g. Синдром Гийена-Барре (аксональная невропатия и демиелинизирующая полинейропатия)
- h. миелит (включая поперечный миелит)
- i. миастенический синдром (миастения гравис, в том числе обострение)
- j. менингит асептический (менингит, неинфекционный менингит)
- k. увеит (ирит и иридоциклит)
- l. миокардит (аутоиммунный миокардит)
- m. пневмонит (интерстициальная болезнь легких)
- n. боли в животе (дискомфорт в животе, боли в животе и боли в эпигастрии)
- o. колит (колит микроскопический, энтероколит, энтероколит геморрагический и аутоиммунный колит)
- p. панкреатит (аутоиммунный панкреатит и острый панкреатит)
- q. язва желудочно-кишечного тракта (язва желудка и двенадцатиперстной кишки)
- r. гепатит (аутоиммунный гепатит, иммуноопосредованный гепатит и медикаментозное поражение печени)
- s. сыпь (эритематозная сыпь, фолликулярная сыпь, генерализованная сыпь, макулезная сыпь, макуло-папулезная сыпь, папулезная сыпь, зудящая сыпь, везикулярная и генитальная сыпь)
- t. зуд (крапивница, папулезная крапивница, генерализованный зуд, зуд половых органов)
- u. тяжелые кожные реакции (дерматит буллезный, дерматит эксфолиативный, мультиформная эритема, эксфолиативная сыпь, пузырьчатка, некроз кожи, токсикодермия и любое из следующих явлений  $\geq 3$  степени тяжести: острый лихорадочный нейтрофильный дерматоз, ушиб, пролежень, псориазоподобный дерматит, медикаментозная сыпь, желтуха, пемфигоид, зуд, генерализованный зуд, сыпь, эритематозная сыпь, генерализованная сыпь, макуло-папулезная сыпь, зудящая сыпь, сыпь пустулезная и поражение кожи)
- v. витилиго (депигментация кожи, гипопигментация кожи и гипопигментация века)

- w. лихеноидный кератоз (красный плоский лишай и склероатрофический лишай)
- x. скелетно-мышечные боли (дискомфорт опорно-двигательного аппарата, боли в спине, скелетно-мышечная скованность, скелетно-мышечные боли в груди и кривошея)
- y. миозит (миалгия, миопатия, ревматическая полимиалгия и рабдомиолиз)
- z. артрит (отек суставов, полиартрит и суставной выпот)
- aa. теносиновит (тендинит, синовит и боль в сухожилиях)
- bb. нефрит (аутоиммунный нефрит, тубулоинтерстициальный нефрит, острая почечная недостаточность или острое повреждение почек с признаками нефрита, нефротический синдром)
- cc. отеки (отеки периферические, генерализованные отеки, гиперволемия, задержка жидкости, отек век и отек губ, отек лица, локализованный отек и периорбитальный отек)

### Описание отдельных нежелательных явлений

Данные для следующих иммуноопосредованных нежелательных явлений были получены у пациентов, которым был назначен пембролизумаб в четырех режимах дозирования (2 мг/кг каждые 3 недели, 10 мг/кг каждые 2 или 3 недели или 200 мг каждые 3 недели). Рекомендации по ведению пациентов с указанными нежелательными явлениями описаны в разделе «Специальные предупреждения».

#### *Иммуноопосредованные нежелательные явления*

##### *Иммуноопосредованный пневмонит*

Пневмонит развился у 4.3% пациентов, получавших пембролизумаб, включая случаи 2, 3, 4 или 5 степени тяжести у 1.8%, 1.2%, 0.2% и 0.2% пациентов соответственно. Медиана времени до развития пневмонита составила 3.3 месяца (в диапазоне от 2 дней до 26.8 месяцев).

Пневмонит развивался чаще у пациентов, перенесших облучение органов грудной клетки (8.1%), чем у пациентов, не получавших облучение органов грудной клетки (3.4%). Пневмонит привел к отмене пембролизумаба у 1.7% пациентов.

У пациентов с НМРЛ пневмонит развился у 4.9% пациентов, включая 2, 3, 4 или 5 степени у 1.8%, 1.4%, 0.5% и 0.4% пациентов соответственно. У пациентов с НМРЛ пневмонит развился у 8.1% пациентов с ранее предшествующим облучением органов грудной клетки. У пациентов с кХЛ пневмонит (все степени) развился у 5.2% до 10.8% соответственно.

##### *Иммуноопосредованный колит*

Колит развился у 1.8% пациентов, получавших пембролизумаб, включая случаи 2, 3 или 4 степени у 0.5%, 1.1% и < 0.1% пациентов соответственно. Медиана времени до развития колита составляла 4.3 месяца (в диапазоне от 7 дней до 24.3 месяца). Колит привел к отмене пембролизумаба у 0.5% пациентов.

##### *Иммуноопосредованный гепатит*

Гепатит развился у 0.8% пациентов, получавших пембролизумаб, включая случаи 2, 3 или 4 степени у 0.1%, 0.5% и 0.1% пациентов соответственно.

Медиана времени до развития гепатита составила 3.6 месяца (в диапазоне от 8 дней до 21.4 месяца). Гепатит привел к отмене пембролизумаба у 0.3% пациентов.

#### *Иммуноопосредованный нефрит*

Нефрит развился у 0.4% пациентов, получавших пембролизумаб в качестве монотерапии, включая случаи 2, 3 или 4 степени у 0.1%, 0.2% и < 0.1% пациентов соответственно. Медиана времени до развития нефрита составила 5.0 месяцев (в диапазоне от 12 дней до 21.4 месяца). Нефрит привел к отмене пембролизумаба у 0.2% пациентов. У пациентов с неплоскоклеточным НМРЛ, получавших пембролизумаб в комбинации с пеметрекседом и препаратом платины, частота возникновения нефрита составляла 1.4%: с 3 степенью - у 0.8% и с 4 степенью - у 0.4%.

#### *Иммуноопосредованная эндокринопатия*

Недостаточность коры надпочечников развилась у 0.8% пациентов, получавших пембролизумаб, включая 2, 3 или 4 степени у 0.3%, 0.3% и 0.1% пациентов соответственно. Медиана времени до развития недостаточности коры надпочечников составила 5.4 месяца (в диапазоне от 1 дня до 17.7 месяца). Средняя продолжительность не была достигнута (в диапазоне от 3 дней до 26.2+ месяца). Недостаточность коры надпочечников привела к отмене пембролизумаба у 0.1% пациентов.

Гипофизит развился у 0.6% пациентов, получавших пембролизумаб, включая случаи 2, 3 или 4 степени у 0.2%, 0.3% и < 0.1% пациентов соответственно. Медиана времени до развития гипофизита составила 5.9 месяца (в диапазоне от 1 дня до 17.7 месяца). Гипофизит привел к отмене пембролизумаба у 0.1% пациентов.

Гипертиреоз развился у 4.1% пациентов, получавших пембролизумаб, включая случаи 2 или 3 степени у 1.1% и 0.1% пациентов соответственно. Медиана времени до развития гипертиреоза составила 1.4 месяца (в диапазоне от 1 дня до 22.5 месяца). Гипертиреоз привел к отмене пембролизумаба у 0.1% пациентов.

Гипотиреоз развился у 11.0% пациентов, получавших пембролизумаб, включая случаи 2 или 3 степени у 8.1% и 0.1% пациентов соответственно. Медиана времени до развития гипотиреоза составила 3.5 месяца (в диапазоне от 1 дня до 19.6 месяца).

Средняя продолжительность не была достигнута (в диапазоне от 2 дней до 32.6+ месяцев). Гипотиреоз привел к отмене пембролизумаба у <0.1% пациентов.

У пациентов с кЛХ, получавших пембролизумаб в качестве монотерапии, частота возникновения гипотиреоза составила 17% (степени 1 или 2). У пациентов с ПРГШ, получавших пембролизумаб в качестве монотерапии, частота гипотиреоза составила 16.1% (все степени), 3 степени – у 0.3% пациентов. У пациентов с ПРГШ, получавших лечение пембролизумабом в

комбинации с химиотерапией препаратом платины и 5-ФУ, частота возникновения гипотиреоза составила 15.2%, все они были 1 или 2 степени.

#### *Иммуноопосредованные кожные нежелательные реакции*

Иммуноопосредованные тяжелые кожные реакции развились у 1.5% пациентов, получавших пембролизумаб, включая случаи 2, 3 или 5 степени у 0.2%, 1.1% и < 0.1% пациентов соответственно. Медиана времени возникновения тяжелых кожных реакций составила 3.3 месяца (от 3 дней до 19.4 месяца). Тяжелые кожные реакции привели к прекращению применения пембролизумаба у 0.2% пациентов.

Наблюдались редкие случаи синдрома Стивенса-Джонсона и токсического эпидермального некролиза, иногда с летальным исходом (см. «Рекомендации по применению» и «Специальные предупреждения»).

#### Осложнения трансплантации аллогенных гемопоэтических стволовых клеток (ТГСК) при классической лимфоме Ходжкина.

14 пациентов с классической лимфомой Ходжкина подверглись аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток после лечения пембролизумабом. Из них у 6 пациентов развилась острая реакция «трансплантат против хозяина» (РТПХ), у 1 - хроническая реакция РТПХ, фатальных случаев не было, у 2 пациентов развилась тяжелая венооклюзионная болезнь печени после режимов кондиционирования со сниженной интенсивностью, один случай оказался фатальным. У одного пациента после трансплантации развился синдром приживления.

32 пациента с классической лимфомой Ходжкина подверглись аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток после лечения пембролизумабом. Из них у 16 пациентов развилась острая реакция «трансплантат против хозяина» (РТПХ), у 7 - хроническая реакция РТПХ, 2 из этих пациентов умерли. Ни у одного пациента не развилась тяжелая венооклюзионная болезнь печени. После трансплантации ни у одного пациента не было синдрома приживления.

14 пациентов с классической лимфомой Ходжкина подверглись аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток после лечения пембролизумабом. Из них у 8 пациентов развилась реакция «трансплантат против хозяина» (РТПХ), у 3 – хроническая реакция РТПХ, фатальных случаев не было, Ни у одного пациента не развилась тяжелая венооклюзионная болезнь печени. У одного пациента после трансплантации развился синдром приживления.

#### Повышение уровня печеночных ферментов при применении пембролизумаба в комбинации с акситинибом для лечения ПКР

У пациентов с ПКР, ранее не получавших лечение, при применении пембролизумаба в комбинации с акситинибом наблюдалась выше, чем

ожидаемая, частота повышения уровня АЛТ (20%) и АСТ (13%) 3 и 4 степени. Медиана времени до повышения уровня АЛТ составила 2.3 месяца (в диапазоне от 7 дней до 19.8 месяца). У пациентов с повышением уровня АЛТ в  $\geq 3$  раза от верхней границы нормы (2-4 степени, n=116), уровень АЛТ снизился до 0-1 степени в 94 % случаев. 59% пациентов с повышенным уровнем АЛТ получали системную терапию кортикостероидами. 84% пациентов, у которых наблюдалось восстановление данных показателей, была повторно назначена монотерапия либо пембролизумабом (3%), либо акситинибом (31%), или комбинация обоих препаратов (50%). Из этих пациентов у 55% не было повторного повышения АЛТ в  $>3$  раза верхней границы нормы, и у всех пациентов с повторным повышением АЛТ в  $>3$  раза верхней границы нормы наблюдалось восстановление данных показателей. Не было нежелательных явлений со стороны печени 5 степени.

#### *Отклонения лабораторных показателей от нормы*

У пациентов, получавших монотерапию пембролизумабом, доля тех, у которых наблюдалось отклонение лабораторных показателей от исходного уровня до 3 или 4 степени, была следующей: снижение количества лимфоцитов – у 10.9%, снижение уровня натрия – у 8.2%, гемоглобина – у 6.3%, фосфатов – у 5.2%, повышение уровня глюкозы – у 4.8%, АСТ – у 2.8%, щелочной фосфатазы – у 2.7%, АЛТ – у 2.7%, снижение уровня калия – у 2.2%, повышение уровня кальция – у 1.8%, снижение уровня нейтрофилов – у 1.8%, повышение уровня калия – у 1.8%, повышение билирубина – у 1.7%, снижение тромбоцитов – у 1.7%, снижение уровня альбумина – у 1.6%, снижение уровня кальция – у 1.5%, повышение уровня креатинина – у 1.3%, снижение количества лейкоцитов – у 0.8%, повышение уровня магния – у 0.7%, снижение уровня глюкозы – у 0.6%, магния – у 0.2% и повышение уровня натрия – у 0.2% пациента.

У пациентов, получавших терапию пембролизумабом в комбинации с химиотерапией, доля тех, у которых наблюдалось отклонение лабораторных показателей от исходного уровня до 3 или 4 степени, была следующей: снижение уровня нейтрофилов – у 26.7%, количества лимфоцитов – у 23.9%, уровня гемоглобина – у 19.1%, количества лейкоцитов – у 17.9%, тромбоцитов – у 12.2%, натрия – у 10.2%, фосфата – у 8.9%, повышение уровня глюкозы – у 7.4%, снижение уровня калия – у 6.5%, повышение уровня креатинина – у 3.3%, АЛТ – у 3.1%, АСТ – у 3.1%, снижение уровня кальция – у 3.1%, повышение уровня калия – у 3.0%, снижение уровня альбумина – у 2.9%, повышение уровня кальция – у 2.3%, щелочной фосфатазы – у 1.2%, снижение уровня глюкозы – у 0.8%, повышение уровня билирубина – у 0.7% и натрия – у 0.1% пациента.

Из числа пациентов, получавших лечение пембролизумабом в комбинации с акситинибом, доля тех, у которых наблюдалось отклонение лабораторных показателей от исходного уровня до 3 или 4 степени, была следующей:

повышение уровня АЛТ - у 20.1%, АСТ - у 13.2%, снижение количества лимфоцитов – у 10.8%, повышение уровня глюкозы – у 8.9%, снижение уровня натрия – у 7.8%, снижение уровня фосфатов – у 6.4%, повышение уровня калия - у 6.2%, повышение уровня креатинина – у 4.3%, снижение уровня калия - у 3.6%, повышение уровня билирубина - у 2.1%, снижение уровня гемоглобина - у 2.1%, повышение уровня щелочной фосфатазы - у 1.7%, повышение МНО протромбина – у 1.5%, лейкопения - у 1.4%, тромбоцитопения - у 1.4%, увеличение активированного частичного тромбопластинового времени – у 1.2%, снижение уровня нейтрофилов - у 1.2%, повышение уровня натрия – у 1.2%, гипокальциемия - у 0.7%, гиперкальциемия - у 0.7%, снижение уровня альбумина - у 0.5% и глюкозы - у 0.2%.

#### *Иммуногенность*

У 1.8% пациентов, получавших пембролизумаб в дозировке 2 мг/кг один раз в 3 недели, 200 мг один раз в 3 недели или 10 мг/кг один раз в 2 или 3 недели в качестве монотерапии, результаты тестирования на антитела к пембролизумабу были положительными, при этом у 0.4% пациентов были нейтрализующие антитела против пембролизумаба. Нет данных, подтверждающих изменения в профиле фармакокинетики или безопасности, связанных с появлением пембролизумаб-связывающих или нейтрализующих антител.

#### *Педиатрическая популяция*

Наиболее частыми побочными реакциями (зарегистрированными не менее чем у 20% педиатрических пациентов) были гипертермия (33%), рвота (30%), головная боль (26%), боль в животе (22%), анемия (21%), кашель (21%) и запор (20%). Большинство нежелательных реакций, о которых сообщалось при монотерапии, имели степень тяжести 1 или 2. Семьдесят шесть (47.2%) пациентов имели 1 или более побочных реакций 3–5 степени, из которых 5 (3.1%) пациентов имели 1 или более побочных реакций, приведших к смерти.

**При возникновении ожидаемых лекарственных реакций обращаться к медицинскому работнику, фармацевтическому работнику или напрямую в информационную базу данных по нежелательным реакциям (действиям) на лекарственные препараты, включая сообщения о неэффективности лекарственных препаратов**

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

<http://www.ndda.kz>

или

ТОО «АНКОР Персонал Центральная Азия»

г.Алматы, пр.Достык, 38, бизнес-центр “Кен Дала”, 3 этаж, офис 302С  
Тел: +7 (727) 330-42-66  
факс: +7 (727) 259-80-90  
drossis2@merck.com

### **Дополнительные сведения**

#### ***Состав лекарственного препарата***

Один флакон в 4 мл раствора содержит  
*активное вещество* – пембролизумаб\*, 100 мг.

Один мл раствора содержит пембролизумаб, 25 мг.

\*Пембролизумаб - это гуманизированное моноклональное антитело к рецептору программируемой смерти клетки 1 (PD-1) (IgG4/каппа изотоп, стабилизирующий изменение последовательности в Fc-фрагменте), продуцируемое в овариальных клетках китайского хомячка посредством технологии рекомбинантных ДНК.

*Вспомогательные вещества:* L-гистидин, L-гистидин моногидрохлорида моногидрат, полисорбат-80, сахароза, вода для инъекций.

#### ***Описание внешнего вида, запаха, вкуса***

Прозрачный или опалесцирующий от бесцветного до светло-желтого цвета раствор, практически свободный от видимых частиц

### **Форма выпуска и упаковка**

Концентрат для приготовления раствора для инфузий, 25 мг/мл

По 4 мл препарата помещают во флаконы типа 1 вместимостью 10 мл из бесцветного стекла, укупоренные хлорбутиловыми или бромбутиловыми пробками серого цвета. Каждый флакон обжат алюминиевым колпачком с пластиковой крышкой «флипп-офф».

По 1 флакону вместе с инструкцией по медицинскому применению на казахском и русском языках помещают в картонную коробку.

### **Срок хранения**

2 года.

Не применять по истечении срока годности.

#### ***Условия хранения***

Хранить при температуре от 2 °С до 8 °С. Перед применением необходимо довести раствор до комнатной температуры. Хранить в оригинальной упаковке для защиты от света.

Не замораживать! Не трясти!

Хранить в недоступном для детей месте.

### **Условия отпуска из аптек**

По рецепту

**Сведения о производителе**

МСД Ирландия (Карлоу)  
Дублин роад, Карлоу, Ирландия  
Тел.:+353 (0) 87 7876671  
Факс: +353 (0) 59 917 2604  
www.msd.com

**Держатель регистрационного удостоверения**

Мерк Шарп и Доум ИДЕА ГмбХ, Швейцария  
Трибшенштрассе 60, 6005 Люцерн, Швейцария  
Тел.: + 4158 61816 16  
www.msd.com

**Наименование, адрес и контактные данные (телефон, факс, электронная почта) организации на территории Республики Казахстан, принимающей претензии (предложения) по качеству лекарственных средств от потребителей и ответственной за пострегистрационное наблюдение за безопасностью лекарственного средства**

ТОО «АНКОР Персонал Центральная Азия»  
Республика Казахстан, г. Алматы, пр. Достык, 38, бизнес-центр «Кен Дала»,  
3 этаж, офис 302С  
Тел.: +7 (727) 330-42-66  
Факс: +7 (727) 259-80-90  
drossis2@merck.com