




КИТРУДА[®]
(пембролизумаб) для инъекций 100 мг

**Инструкция
по медицинскому применению
лекарственного препарата
КИТРУДА[®]**





1. СОСТАВ И ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА	4
2. ФАРМАКОДИНАМИКА И ФАРМАКОКИНЕТИКА	5-6
3. ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ	7-9
4. ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ	10
5. ПРИМЕНЕНИЕ ПРИ БЕРЕМЕННОСТИ И В ПЕРИОД ГРУДНОГО ВСКАРМЛИВАНИЯ	10
6. СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ	11-15
7. ИНСТРУКЦИЯ ПО ПРИГОТОВЛЕНИЮ И ВВЕДЕНИЮ РАСТВОРА ДЛЯ ИНФУЗИЙ	15-16
8. ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ	16
9. ИММУНООПОСРЕДОВАННЫЕ НЕЖЕЛАТЕЛЬНЫЕ РЕАКЦИИ	22-27
10. ПЕРЕДОЗИРОВКА	27
11. ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ С ДРУГИМИ ЛЕКАРСТВЕННЫМИ ПРЕПАРАТАМИ	28
12. ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ	28-33
13. ВЛИЯНИЕ НА СПОСОБНОСТЬ УПРАВЛЯТЬ ТРАНСПОРТНЫМИ СРЕДСТВАМИИ РАБОТАТЬ С МЕХАНИЗМАМИ	33
14. ФОРМА ВЫПУСКА	33
15. УСЛОВИЯ ХРАНЕНИЯ	34
16. СРОК ГОДНОСТИ	34
17. УСЛОВИЯ ОТПУСКА	34
18. ЮРИДИЧЕСКОЕ ЛИЦО, НА ИМЯ КОТОРОГО ВЫДАНО РЕГИСТРАЦИОННОЕ УДОСТОВЕРЕНИЕ	34

РЕГИСТРАЦИОННЫЙ НОМЕР: ЛП-003972-100820

ТОРГОВОЕ НАИМЕНОВАНИЕ: Китруда®

МЕЖДУНАРОДНОЕ НЕПАТЕНТОВАННОЕ ИЛИ ГРУППИРОВОЧНОЕ НАИМЕНОВАНИЕ: пембролизумаб

ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА: концентрат для приготовления раствора для инфузий

СОСТАВ

1 флакон содержит:

действующее вещество: пембролизумаб 100,0 мг;

вспомогательные вещества: L-гистидин 1,2 мг; L-гистидина гидрохлорида моногидрат 6,8 мг; полисорбат-80 0,8 мг; сахараза 280 мг; вода для инъекций до 4,0 мл.

ОПИСАНИЕ

Прозрачный или опалесцирующий от бесцветного до светло-желтого цвета раствор.

ФАРМАКОТЕРАПЕВТИЧЕСКАЯ ГРУППА

Противоопухолевое средство – антитела моноклональные.

КОД АТХ: L01XC18

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

Пембролизумаб – это гуманизированное моноклональное антитело, селективно блокирующее взаимодействие между рецептором PD-1 и его лигандами PD-L1 и PD-L2. Пембролизумаб является иммуноглобулином изотипа IgG4 каппа с молекулярной массой около 149 кДа.

Механизм действия

PD-1 – это рецептор, являющийся иммунной контрольной точкой, который ограничивает активность Т-лимфоцитов в периферических тканях. Опухолевые клетки могут использовать сигнальный путь PD-1 для ингибирования активного Т-клеточного иммунологического надзора.

Пембролизумаб представляет собой высокоаффинное антитело к PD-1 рецептору, при ингибировании которого осуществляется двойная блокада сигнального пути PD-1, включающего лиганды PD-L1 и PD-L2 на опухолевых или антигенпрезентирующих клетках. В результате ингибирования связывания рецептора PD-1 с его лигандами пембролизумаб реактивирует опухоль-специфичные цитотоксические Т-лимфоциты в микроокружении опухоли и, таким образом, реактивирует противоопухолевый иммунитет.

Фармакодинамика

В периферической крови пациентов, которые получали пембролизумаб в режиме 2 мг/кг каждые 3 недели или 10 мг/кг каждые 2 или 3 недели, независимо от применяемого режима дозирования наблюдалось увеличение процентного содержания активированных (т.е. HLA-DR+) CD4+ и CD8+ Т-клеток без повышения общего числа циркулирующих Т-лимфоцитов.

Фармакокинетика

Фармакокинетику пембролизумаба изучали в исследованиях с участием 2993 пациентов с различными видами злокачественных опухолей, получавших препарат в дозировках от 1 до 10 мг/кг каждые 2 недели, от 2 до 10 мг/кг каждые 3 недели или 200 мг каждые 3 недели. Не было обнаружено клинически значимых различий в фармакокинетике пембролизумаба среди изученных показаний.

Всасывание

Препарат Китруда® вводится внутривенно, поэтому пембролизумаб немедленно и полностью становится биодоступным.

Распределение

В соответствии с ограниченным внесосудистым распределением, объем распределения пембролизумаба в равновесном состоянии незначительный (примерно 6,0 л; коэффициент вариации (CV: 20%). Как и другие антитела, пембролизумаб не связывается с белками плазмы специфичным путем.

Метаболизм

Пембролизумаб подвергается катаболизму неспецифичными путями, метаболизм не влияет на его клиренс.

Выведение

Клиренс пембролизумаба (CV%) примерно на 23% ниже (среднее геометрическое 195 мл/сут (40%)) после достижения максимального изменения в равновесном состоянии по сравнению с первой дозой (252 мл/сут (37%)); это снижение клиренса с течением времени не считается клинически значимым. Среднее геометрическое значение (CV%) для конечного периода полувыведения (T_{1/2}) составляет 22 дня (32%).

При повторном введении каждые 3 недели равновесные концентрации пембролизумаба достигались к 16 неделе, при этом системное накопление было в 2,1 раза выше. Максимальная концентрация (C_{max}), минимальная концентрация перед введением следующей дозы (C_{min}) и площадь под кривой «концентрация-время» в равновесном состоянии (AUC_{ss}) пембролизумаба возрастали пропорционально дозе при введении от 2 до 10 мг/кг каждые 3 недели.

Фармакокинетика у особых групп пациентов

Влияние различных ковариат на фармакокинетику пембролизумаба оценивали в популяционном фармакокинетическом анализе. Следующие факторы не оказывали клинически значимого влияния на клиренс пембролизумаба: возраст (от 15 до 94 лет), пол, раса, легкая или умеренная степень почечной недостаточности, легкая степень печеночной недостаточности, масса опухоли. Взаимосвязь между массой тела и клиренсом подтверждает использование фиксированного режима дозирования или режима дозирования в зависимости от массы тела для обеспечения адекватного и схожего контроля экспозиции. Концентрации пембролизумаба при режиме дозирования в зависимости от массы тела 2 мг/кг каждые 3 недели у пациентов детского возраста (от 2 до 17 лет) сопоставимы с таковыми у взрослых при таком же режиме дозирования.

Почечная недостаточность

Влияние почечной недостаточности на клиренс пембролизумаба оценивали при популяционном фармакокинетическом анализе у пациентов с легкой ($60 \leq$ скорость клубочковой фильтрации (СКФ) < 90 мл/мин/1,73 м²) или умеренной ($30 \leq$ СКФ < 60 мл/мин/1,73 м²) почечной недостаточностью в сравнении с пациентами с нормальной функцией почек (СКФ ≥ 90 мл/мин/1,73 м²). Не выявлены клинически значимые различия в клиренсе пембролизумаба между пациентами с легкой или умеренной почечной недостаточностью и с нормальной функцией почек. У пациентов с тяжелой почечной недостаточностью ($15 \leq$ СКФ < 30 мл/мин/1,73 м²) исследования по применению пембролизумаба не проводили (см. «Способ применения и дозы»).

Печеночная недостаточность

Влияние нарушения функции печени на клиренс пембролизумаба оценивали при популяционном фармакокинетическом анализе у пациентов с печеночной недостаточностью легкой степени (концентрация общего билирубина (ОБ) от 1,0 до 1,5 раз выше верхней границы нормы (ВГН) или активность аспартатаминотрансферазы (АСТ) выше ВГН) при сравнении с пациентами с нормальной функцией печени (концентрация ОБ и активность АСТ \leq ВГН). Не обнаружено клинически значимых различий в клиренсе пембролизумаба между пациентами с печеночной недостаточностью легкой степени и с нормальной функцией печени. У пациентов с печеночной недостаточностью умеренной (концентрация ОБ от 1,5 до 3 раз выше ВГН и любое значение активности АСТ) или тяжелой (концентрация ОБ > 3 раз выше ВГН и любое значение активности АСТ) степени исследования по применению пембролизумаба не проводили (см. «Способ применения и дозы»).

ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ

Меланома

- Препарат Китруда® показан для лечения взрослых пациентов с неоперабельной или метастатической меланомой.
- Препарат Китруда® показан в качестве адъювантной терапии после хирургического лечения у пациентов с меланомой с поражением лимфатических узлов.

Немелкоклеточный рак легкого

- Препарат Китруда® показан в комбинации с химиотерапией, включающей препарат платины и пеметрексед в качестве 1-ой линии терапии у пациентов с метастатическим неплоскоклеточным немелкоклеточным раком легкого (НМРЛ) при отсутствии мутаций в генах эпидермального фактора роста (EGFR) или киназы анапластической лимфомы (ALK).
- Препарат Китруда® показан в комбинации с карбоплатином и паклитакселом или альбумин-стабилизированным нанодисперсным паклитакселом в качестве 1-ой линии терапии у пациентов с метастатическим плоскоклеточным немелкоклеточным раком легкого.
- Препарат Китруда® показан в качестве монотерапии 1-ой линии у пациентов с местнораспространенным или метастатическим НМРЛ с экспрессией PD-L1 \geq 1% опухолевыми клетками, определяемой валидированным тестом, при отсутствии мутаций в генах EGFR или ALK.
- Препарат Китруда® показан в качестве монотерапии для лечения пациентов с распространенным немелкоклеточным раком легкого с экспрессией PD-L1 \geq 1% опухолевыми клетками, определяемой валидированным тестом, которые ранее получали терапию, включающую препараты платины. При наличии мутаций в генах EGFR или ALK пациенты должны получить соответствующую специфическую терапию прежде, чем им будет назначено лечение препаратом Китруда®.

Мелкоклеточный рак легкого

- Препарат Китруда® показан для лечения пациентов с местнораспространенным или метастатическим мелкоклеточным раком легкого (МРЛ), которые ранее получали две или более линии терапии.

Рак головы и шеи

- Препарат Китруда® показан в качестве монотерапии или в комбинации с химиотерапией, включающей препарат платины и 5-фторурацил (5-ФУ), в качестве 1-ой линии терапии у пациентов с рецидивирующим или метастатическим плоскоклеточным раком головы и шеи (ПРГШ).

- Препарат Китруда® показан для лечения пациентов с рецидивирующим или метастатическим ПРГШ с прогрессированием заболевания во время или после химиотерапии, включающей препараты платины.

Классическая лимфома Ходжкина (кЛХ)

- Препарат Китруда® показан для лечения взрослых и детей с рефрактерной классической лимфомой Ходжкина или с рецидивом заболевания после трех и более линий предшествующей терапии.

Уротелиальный рак

- Препарат Китруда® показан для лечения пациентов с местнораспространенным или метастатическим уротелиальным раком, у которых невозможно проведение химиотерапии, включающей цисплатин, с экспрессией PD-L1 (комбинированный показатель позитивности (combined positive score, CPS) ≥ 10) по данным валидированного теста, а также у пациентов, которым невозможно проведение химиотерапии любыми препаратами платины, независимо от экспрессии PD-L1.
- Препарат Китруда® показан для лечения пациентов с местнораспространенным или метастатическим уротелиальным раком, которые ранее получали химиотерапию, включающую препараты платины.

Рак желудка

- Препарат Китруда® показан для лечения пациентов с рецидивирующей местнораспространенной или метастатической аденокарциномой желудка или пищеводно-желудочного перехода с экспрессией PD-L1 (комбинированный показатель позитивности (combined positive score, CPS) ≥ 1) по данным валидированного теста. У пациентов должно быть зарегистрировано прогрессирование заболевания на фоне или после проведения двух и более линий предшествующей терапии, включая химиотерапию фторпиримидинами и препаратами платины, а также, при необходимости, таргетную терапию анти-HER2/neu препаратами.

Злокачественные новообразования с высоким уровнем микросателлитной нестабильности

- Препарат Китруда® показан для лечения пациентов с распространенными злокачественными новообразованиями с высоким уровнем микросателлитной нестабильности (MSI-H), включая нарушения системы репарации ДНК (dMMR), которые ранее получали терапию.

Гепатоцеллюлярный рак

- Препарат Китруда® показан для лечения пациентов с гепатоцеллюлярным раком (ГЦР), которые ранее получали анти-ангиогенную терапию ингибиторами тирозинкиназ (ИТК).

Рак шейки матки

- Препарат Китруда® показан для лечения пациентов с рецидивирующим или метастатическим раком шейки матки с экспрессией PD-L1 (CPS ≥ 1) по данным валидированного теста при прогрессировании заболевания на фоне или после проведения химиотерапии.

Почечно-клеточный рак

- Препарат Китруда® показан в комбинации с акситинибом в качестве 1-ой линии терапии у пациентов с распространенным почечно-клеточным раком (ПКР).

Рак эндометрия

- Препарат Китруда® показан в комбинации с ленватинибом для лечения пациентов с распространенным раком эндометрия (в случае отсутствия высокой микросателлитной нестабильности (MSI-H) или нарушений системы репарации ДНК (dMMR)) с прогрессированием заболевания после предшествующей системной терапии, которым не показано хирургическое лечение или лучевая терапия.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

- Тяжелая гиперчувствительность к пембролизумабу или к другим компонентам препарата.
- Почечная недостаточность тяжелой степени.
- Печеночная недостаточность средней и тяжелой степени.
- Возраст до 18 лет (при лечении кЛХ – менее 2 лет).
- Беременность.
- Период грудного вскармливания.

С ОСТОРОЖНОСТЬЮ

У пациентов, получавших препарат Китруда®, отмечались иммуноопосредованные нежелательные реакции, включая тяжелые и случаи с летальным исходом (см. «Особые указания»).

ПРИМЕНЕНИЕ ПРИ БЕРЕМЕННОСТИ И В ПЕРИОД ГРУДНОГО ВСКАРМЛИВАНИЯ

Беременность

Данные о применении пембролизумаба у беременных женщин отсутствуют. Специальные исследования по изучению влияния пембролизумаба на репродуктивную функцию у животных не проводились, тем не менее, в моделях беременности мышей было показано, что блокада сигнальной системы PD-L1 приводит к снижению толерантности организма матери к плоду и повышению угрозы гибели плода. Эти результаты указывают на возможный риск (на основании механизма действия) негативного воздействия на плод, включая повышение частоты выкидышей или мертворождений, при применении пембролизумаба во время беременности. Человеческий иммуноглобулин G4 (IgG4) проникает через плацентарный барьер, а так как пембролизумаб является IgG4, потенциально он может передаваться через плаценту от матери к развивающемуся плоду. Женщины детородного возраста должны использовать надежные методы контрацепции во время лечения пембролизумабом и в течение не менее 4 месяцев после последней инфузии пембролизумаба.

Период грудного вскармливания

Нет данных о выделении пембролизумаба в грудное молоко. Пембролизумаб противопоказан в период грудного вскармливания.

Влияние на фертильность

Клинические данные о возможном влиянии пембролизумаба на репродуктивную функцию отсутствуют. Несмотря на то, что отдельные исследования токсического действия пембролизумаба на репродуктивную функцию и внутриутробное развитие не проводились, при исследовании токсичности повторных доз у обезьян в сроки 1 и 6 месяцев не было обнаружено заметного влияния на репродуктивные органы самцов и самок.

СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ

Лечение следует начинать и проводить под контролем квалифицированных и опытных врачей.

Отбор пациентов

В качестве монотерапии немелкоклеточного рака легкого, уротелиального рака, рака желудка или рака шейки матки.

Пациентов для лечения препаратом Китруда® следует отбирать на основании наличия положительной экспрессии PD-L1:

- при местнораспространенном или метастатическом НМРЛ;
- при местнораспространенном или метастатическом уротелиальном раке у пациентов, которым невозможно проведение химиотерапии, включающей цисплатин;
- при рецидивирующем местнораспространенном или метастатическом раке желудка. Если экспрессия PD-L1 не обнаружена в архивном образце ткани рака желудка, то следует, по возможности, получить биоптат опухоли для тестирования PD-L1;
- при рецидивирующем или метастатическом раке шейки матки.

Экспрессию PD-L1 следует определять с помощью набора реагентов «PD-L1 IHC 22C3 pharmDX» или аналогичного набора.

Доза

Рекомендованная доза препарата Китруда® у взрослых пациентов составляет 200 мг, вводимые внутривенно (в/в) в виде 30-минутной инфузии каждые 3 недели.

При комбинированной терапии следует смотреть инструкции по медицинскому применению совместно применяемых лекарственных препаратов. При введении препарата Китруда® как части комбинированной внутривенной химиотерапии препарат Китруда® следует вводить первым.

Для пациентов с ПКР, получающих лечение препаратом Китруда® в комбинации с акситинибом, следует ознакомиться с режимом дозирования акситиниба в инструкции по медицинскому применению. В случае совместного применения акситиниба с препаратом Китруда® увеличение дозы акситиниба выше начальной дозы 5 мг можно рассматривать с интервалами 6 или более недель.

Для пациентов с раком эндометрия, получающих лечение препаратом Китруда® в комбинации с ленватинибом, рекомендуемая начальная доза ленватиниба составляет 20 мг перорально один раз в сутки до прогрессирования заболевания или развития признаков неприемлемой токсичности.

Лечение препаратом Китруда® проводят до прогрессирования заболевания или развития признаков неприемлемой токсичности. Наблюдались атипичные ответы (т.е. первоначальное кратковременное увеличение размера опухоли или небольшие новые очаги в течение первых нескольких месяцев с последующим уменьшением размера опухоли). Рекомендуется продолжить лечение клиниче-

ски стабильных пациентов с начальными признаками прогрессирования заболевания до момента подтверждения прогрессирования заболевания.

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

Временная или полная отмена лечения

Рекомендации по временной или полной отмене лечения препаратом Китруда® описаны далее (см. «Особые указания»).

Таблица 1: Рекомендуемые изменения дозы (см. «Особые указания»)

Нежелательные реакции	Степень тяжести	Изменение дозы
Иммуноопосредованный пневмонит	Умеренная (2 степень)	Временно отменить лечение до уменьшения нежелательных реакций до 0-1 степени*
	Тяжелая или жизнеугрожающая (3 или 4 степень) или рецидивирующая умеренная (2 степень)	Отменить лечение
Иммуноопосредованный колит	Умеренная или тяжелая (2 или 3 степень)	Временно отменить лечение до уменьшения нежелательных реакций до 0-1 степени*
	Жизнеугрожающая (4 степень) или рецидивирующая тяжелая (3 степень)	Отменить лечение
Иммуноопосредованный нефрит	Умеренная (2 степень)	Временно отменить лечение до уменьшения нежелательных реакций до 0-1 степени*
	Тяжелая или жизнеугрожающая (3 или 4 степень)	Отменить лечение
Иммуноопосредованные эндокринопатии	Тяжелая или жизнеугрожающая (3 или 4 степень)	Временно отменить лечение до уменьшения нежелательных реакций до 0-1 степени*. Для пациентов с тяжелой (3 степень) или жизнеугрожающей (4 степень) степенью эндокринопатий, которые улучшаются до 2 степени тяжести или ниже и контролируются при помощи заместительной гормонотерапии, можно рассмотреть возможность продолжения лечения препаратом Китруда®
Иммуноопосредованный гепатит/не ГЦК В случае увеличения активности ферментов печени у пациентов с ПКР, получающих комбинированную терапию, см. рекомендации по режиму дозирования после этой таблицы.	Увеличение активности АСТ или АЛТ (от 3 до 5 раз выше ВГН) или концентрации ОБ (от 1,5 до 3 раз выше ВГН)	Временно отменить лечение до уменьшения нежелательных реакций до 0-1 степени*
	Увеличение активности АСТ или АЛТ (выше ВГН > 5 раз) или концентрации ОБ (выше ВГН > 3 раз)	Отменить лечение
	У пациентов с метастазами в печени, начавших лечение с умеренной степенью (2 степень) повышения АСТ или АЛТ, если повышение АСТ или АЛТ \geq 50% относительно исходных значений удерживается \geq 1 недели	Отменить лечение

Иммуноопосредованный гепатит/ ГЦК	Исходная активность АСТ или АЛТ выше ВГН < 2 раз и увеличение активности до значения выше ВГН ≥ 5 раз; исходная активность АСТ или АЛТ выше ВГН ≥ 2 раз и увеличение активности до значения > 3 раз от исходного; или активность АСТ или АЛТ > 500 Ед/л независимо от исходных значений.	Временно отменить лечение до уменьшения нежелательных реакций до 0-1 степени*
	Исходная концентрация ОБ Исходная концентрация ОБ < 1,5 мг/дл и увеличение концентрации до >2 мг/дл; или исходная концентрация ОБ ≥ 1,5 мг/дл и увеличение до значения ≥ 2 раз от исходного; или концентрация ОБ > 3,0 мг/дл независимо от исходного значения	
	Активность АЛТ выше ВГН > 20 раз; ≥ 9 баллов по шкале Чайлд-Пью; гастроинтестинальное кровотечение, указывающее на портальную гипертензию; асцит; или энцефалопатия	Отменить лечение
Иммуноопосредованные кожные реакции или синдром Стивенса-Джонсона (ССД) или токсический эпидермальный некролиз (ТЭН)	Тяжелые кожные реакции (3 степень) или подозрение на ССД или ТЭН	Временно отменить лечение до уменьшения нежелательных реакций до 0-1 степени*
	Тяжелые кожные реакции (4 степень) или подтвержденный ССД или ТЭН	Отменить лечение
Другие иммуноопосредованные нежелательные реакции	В зависимости от тяжести и типа реакции (2 или 3 степень)	Временно отменить лечение до уменьшения нежелательных реакций до 0-1 степени*
	Тяжелый или жизнеугрожающий (3 или 4 степень) миокардит, энцефалит или синдром Гийена Барре	Отменить лечение
	Жизнеугрожающая (4 степень) или рецидивирующая тяжелая (3 степень)	Отменить лечение
Инфузионные реакции	Тяжелая или жизнеугрожающая (3 или 4 степень)	Отменить лечение

Примечание: оценки токсичности приведены согласно классификации Национального института рака США (NCI-CTCAE, издание 4);

* При невозможности снижения дозы кортикостероидов ≤ 10 мг преднизона или аналога в сутки в течение 12 недель, или если токсичность, связанная с лечением, не снижается до 0-1 степени тяжести в течение 12 недель после введения последней дозы препарата Китруда®, то лечение препаратом Китруда® должно быть отменено.

У пациентов с кЛХ с гематологической токсичностью 4 степени следует временно отменить лечение препаратом Китруда® до уменьшения нежелательных реакций до 0-1 степени тяжести.

У пациентов с ПКР, получающих лечение препаратом Китруда® в комбинации с акситинибом:

- Если активность АЛТ или АСТ выше ВГН ≥ 3 раз, но ниже ВГН < 10 раз без концентрации ОБ выше ВГН ≥ 2 раз, временно отменить лечение и препаратом Китруда®, и акситинибом до уменьшения нежелательных реакций до 0-1 степени тяжести. Рассмотреть возможность терапии кортикостероидами. Рассмотреть возможность повторного применения одного лекарственного препарата или последовательного повторного применения обоих лекарственных препаратов после разрешения этих нежелательных реакций. В случае повторного применения акситиниба рассмотреть возможность уменьшения дозы в соответствии с инструкцией по медицинскому применению акситиниба.
- Если активность АЛТ или АСТ выше ВГН ≥ 10 раз или выше ВГН > 3 раз с концентрацией ОБ выше ВГН ≥ 2 раз, отменить лечение и препаратом Китруда®, и акситинибом и рассмотреть возможность терапии кортикостероидами.

Для управления нежелательными реакциями при применении препарата Китруда® в комбинации с ленватинибом рекомендуется по необходимости прервать прием одного или обоих лекарственных препаратов или снизить дозу ленватиниба. Следует ознакомиться с рекомендациями по управлению нежелательными реакциями ленватиниба в инструкции по медицинскому применению ленватиниба.

Особые группы пациентов

Пожилые пациенты (≥ 65 лет)

Не сообщалось о различиях в безопасности или эффективности между пожилыми пациентами (≥ 65 лет) и более молодыми пациентами (< 65 лет). Коррекция дозы у пациентов пожилого возраста не требуется.

Пациенты с нарушением функции почек

Пациентам с легкой или умеренной степенью почечной недостаточности коррекция дозы не требуется. Лечение препаратом Китруда® у пациентов с почечной недостаточностью тяжелой степени не изучалось.

Пациенты с нарушением функции печени

Пациентам с печеночной недостаточностью легкой степени коррекция дозы не требуется. Лечение препаратом Китруда® у пациентов с печеночной недостаточностью умеренной или тяжелой степени не изучалось.

Меланома глаза

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

Дети

Рекомендованная доза препарата Китруда® для лечения детей с кЛХ составляет 2 мг/кг (максимум до 200 мг), вводимая внутривенно (в/в) в виде инфузии в течение 30 минут каждые 3 недели.

Способ применения

Препарат Китруда® следует вводить внутривенно в виде инфузии в течение 30 минут.

ИНСТРУКЦИЯ ПО ПРИГОТОВЛЕНИЮ И ВВЕДЕНИЮ РАСТВОРА ДЛЯ ИНФУЗИЙ

Приготовление и введение

- Флакон с лекарственным препаратом необходимо хранить в защищенном от света месте. Не замораживать. Не встряхивать.
- Необходимо довести температуру флакона с препаратом Китруда® до комнатной температуры.
- Флакон с препаратом до разведения может находиться вне холодильника (при температуре не более 25°C) в течение 24 часов.
- Лекарственные препараты для парентерального введения перед применением должны проверяться визуально на наличие посторонних частиц и изменение цвета раствора. Препарат Китруда® представляет собой прозрачный или опалесцирующий раствор от бесцветного до светло-желтого цвета. В случае наличия посторонних частиц флакон с препаратом использовать нельзя.
- Необходимо набрать требуемый объем (до 4 мл, 100 мг) препарата Китруда® и перенести в инфузионный мешок, содержащий 0,9% раствор хлорида натрия или 5% раствор глюкозы (декстрозы), для приготовления разведенного раствора с конечной концентрацией от 1 до 10 мг/мл. Перемешивать разведенный раствор, осторожно переворачивая инфузионный мешок.
- Приготовленный инфузионный раствор не замораживать.
- Препарат не содержит консервантов. Разведенный препарат должен быть использован немедленно. В случае, если разведенный раствор препарата Китруда® не используется непосредственно после приготовления, его допускается хранить при комнатной температуре суммарно в течение до 6 часов. Разведенный раствор допускается хранить в холодильнике при температуре от 2 до 8 °C, при этом общее время от приготовления разведенного раствора до завершения инфузии не должно превышать в сумме 96 часов. После извлечения из холодильника и перед использованием флаконы и/или инфузионные мешки необходимо довести до комнатной температуры.
- Разведенный раствор может содержать полупрозрачные или белые белковые частицы. Инфузионный раствор вводят внутривенно в течение 30 минут через систему для внутривенного введения с использованием стерильного,

апирогенного, с низким связыванием белка фильтра с диаметром пор от 0,2 до 5 мкм, встроенного или присоединяемого к инфузионной системе.

- Не следует вводить другие лекарственные препараты через ту же инфузионную систему, через которую вводят препарат Китруда®.
- Следует выбросить любое неиспользованное количество препарата, оставшееся во флаконе.

ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ

Краткий обзор профиля безопасности

Применение препарата Китруда® наиболее часто связывают с развитием иммуноопосредованных нежелательных реакций. Большинство из них, включая тяжелые реакции, разрешались после начала соответствующей терапии или после прекращения использования препарата Китруда® (см. далее «Описание некоторых нежелательных реакций»).

Безопасность пембролизумаба при применении в качестве монотерапии изучалась в клинических исследованиях у 5884 пациентов с распространенной меланомой, меланомой 3-й стадии после хирургического лечения (адъювантная терапия), НМРЛ, кЛХ, уротелиальным раком или раком головы и шеи в четырех режимах дозирования (2 мг/кг каждые 3 недели, 200 мг каждые 3 недели или 10 мг/кг каждые 2 или 3 недели). На основании всех зарегистрированных нежелательных лекарственных реакций далее и в Таблице 2 приведена частота независимо от оценки исследователем причинно-следственной связи. В этой популяции пациентов медиана времени наблюдения составила 7,3 месяца (диапазон от 1 дня до 31 месяца), и наиболее частыми нежелательными реакциями при применении пембролизумаба были усталость (32%), тошнота (20%) и диарея (20%). Большинство сообщенных нежелательных реакций при применении в качестве монотерапии были 1 или 2 степени тяжести. Наиболее серьезными нежелательными реакциями были иммуноопосредованные нежелательные реакции и тяжелые инфузионные реакции (см. «Особые указания»).

Безопасность пембролизумаба при применении в комбинации с химиотерапией изучалась в клинических исследованиях у 1067 пациента с НМРЛ или ПРГШ в режимах дозирования 200 мг, 2 мг/кг или 10 мг/кг каждые три недели. На основании всех зарегистрированных нежелательных лекарственных реакций далее и в Таблице 2 приведена частота независимо от оценки исследователем причинно-следственной связи. В этой популяции 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 3-5 степени тяжести у пациентов с НМРЛ составила 67% при применении пембролизумаба в комбина-

ции с химиотерапией и 66% при применении только химиотерапии, у пациентов с ПРГШ составила 85% при применении пембролизумаба в комбинации с химиотерапией и 84% при применении химиотерапии в комбинации с цетуксимабом. Безопасность пембролизумаба при применении в комбинации с акситинибом изучалась в клиническом исследовании у 429 пациентов с распространенным ПКР в режиме дозирования 200 мг пембролизумаба каждые три недели и 5 мг акситиниба два раза в день. В этой популяции пациентов наиболее частыми нежелательными реакциями были диарея (54%), повышение артериального давления (45%), усталость (38%), гипотиреоз (35%), снижение аппетита (30%), синдром ладонно-подошвенной эритродизестезии (28%), тошнота (28%), повышение активности АЛТ (27%), повышение активности АСТ (26%), дисфония (25%), кашель (21%) и запор (21%). Частота возникновения нежелательных реакций 3-5 степени тяжести составила 76% при применении пембролизумаба в комбинации с акситинибом и 71% при монотерапии сунитинибом.

Безопасность пембролизумаба при применении в комбинации с ленватинибом изучалась у 94 пациентов с раком эндометрия в режиме дозирования пембролизумаб 200 мг каждые три недели и ленватиниб 20 мг перорально один раз в сутки до развития признаков неприемлемой токсичности или прогрессирования заболевания, установленных исследователем. В этой популяции пациентов наиболее частыми нежелательными явлениями были повышение артериального давления (64%), диарея (63%), усталость (54%), снижение аппетита (51%), гипотиреоз (49%), тошнота (48%), рвота (39%), стоматит (36%), снижение веса (36%), артралгия (33%), головная боль (33%), запор (32%), дисфония (29%), инфекция мочевыводящих путей (29%), боль в животе (27%), гипомагниемия (27%), синдром ладонно-подошвенной эритродизестезии (26%), одышка (25%), кашель (21%), миалгия (21%) и боль в спине (20%). Среди указанных наиболее частых зарегистрированных нежелательных явлений, развившихся более чем у 2% пациентов, были отмечены следующие нежелательные явления 3-4 степени тяжести: повышение артериального давления, усталость, боль в животе, тошнота, диарея, инфекция мочевыводящих путей, снижение веса, гипомагниемия, синдром ладонно-подошвенной эритродизестезии и одышка.

Табличный перечень нежелательных реакций

Нежелательные реакции, наблюдавшиеся в клинических исследованиях пембролизумаба при применении в качестве монотерапии, или в комбинации с химиотерапией, или с другими противоопухолевыми препаратами или сообщенные в рамках пострегистрационного использования препарата Китруд[®], перечислены в Таблице 2. Нежелательные реакции, возникающие при применении только пембролизумаба или только химиотерапии, могут возникать при их совместном применении, даже если в клинических исследованиях комбиниру-

ванной терапии о данных реакциях не сообщалось. Эти реакции представлены по системно-органным классам и частоте. Частоты указаны по следующим категориям: очень частые ($\geq 1/10$); частые ($\geq 1/100$ до $< 1/10$); нечастые ($\geq 1/1000$ до $< 1/100$); редкие ($\geq 1/10000$ до $< 1/1000$); очень редкие ($< 1/10000$) и неизвестно (частота не может быть оценена на основании имеющихся данных). В каждой частотной группе нежелательные реакции расположены в порядке убывания серьезности.

Таблица 2: Нежелательные реакции у пациентов, получавших терапию препаратом Китруда®*

	Монотерапия	В комбинации с химиотерапией	В комбинации с акситинибом
Инфекционные и паразитарные заболевания			
Частые	пневмония	пневмония	пневмония
Нарушения со стороны крови и лимфатической системы			
Очень частые	анемия	анемия, нейтропения, тромбоцитопения	
Частые	тромбоцитопения, лимфопения	фебрильная нейтропения, лейкопения, лимфопения	анемия, нейтропения, лейкопения, тромбоцитопения
Нечастые	нейтропения, лейкопения, эозинофилия		лимфопения, эозинофилия
Редкие	иммунная тромбоцитопеническая пурпура, гемолитическая анемия, истинная эритроцитарная аплазия, гемофагоцитарный лимфогистиоцитоз	эозинофилия	
Нарушения со стороны иммунной системы			
Частые	инфузионная реакция ^а	инфузионная реакция ^а	инфузионная реакция ^а
Нечастые	саркоидоз		
Неизвестно	отторжение трансплантата солидного органа		
Нарушения со стороны эндокринной системы			
Очень частые	гипотиреоз ^б		гипертиреоз, гипотиреоз ^б
Частые	гипертиреоз	гипотиреоз, гипертиреоз	гипофизит ^д , тиреоидит ^е , недостаточность функции надпочечников ^с
Нечастые	недостаточность функции надпочечников ^с , гипофизит ^д , тиреоидит ^е	гипофизит ^д , тиреоидит ^е , недостаточность функции надпочечников ^с	
Нарушения со стороны обмена веществ и питания			
Очень частые	снижение аппетита	гипокалиемия, снижение аппетита	снижение аппетита
Частые	гипонатриемия, гипокалиемия, гипокальциемия	гипонатриемия, гипокальциемия	гипокалиемия, гипонатриемия, гипокальциемия
Нечастые	сахарный диабет 1 типа ^ф	сахарный диабет 1 типа	сахарный диабет 1 типа ^ф

Нарушения психики			
Частые	бессонница	бессонница	бессонница
Нарушения со стороны нервной системы			
Очень частые	головная боль	головокружение, головная боль, периферическая нейропатия, дисгевзия	головная боль, дисгевзия
Частые	головокружение, периферическая нейропатия, вялость, дисгевзия	вялость	головокружение, вялость, периферическая нейропатия
Нечастые	эпилепсия	эпилепсия	миастенический синдром ^h
Редкие	синдром Гийена Барре ^g , миастенический синдром ^h , менингит (асептический) ⁱ , энцефалит		
Нарушения со стороны органа зрения			
Частые	сухость глаз	сухость глаз	сухость глаз
Нечастые	увеит ^j		увеит ^j
Редкие	синдром Фогта-Коянаги-Харада		
Нарушения со стороны сердца			
Частые	нарушение сердечного ритма ^t (включая фибрилляцию предсердий)	нарушение сердечного ритма ^t (включая фибрилляцию предсердий)	нарушение сердечного ритма ^t (включая фибрилляцию предсердий)
Нечастые	перикардиальный выпот, перикардит	перикардиальный выпот	миокардит ^k
Редкие	миокардит ^k	миокардит ^k , перикардит	
Нарушения со стороны сосудов			
Очень частые			повышение артериального давления
Частые	повышение артериального давления	повышение артериального давления	
Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения			
Очень частые	одышка, кашель	одышка, кашель	одышка, кашель, дисфония
Частые	пневмонит ^l	пневмонит ^l	пневмонит ^l
Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта			
Очень частые	диарея, боль в животе ^m , тошнота, рвота, запор	диарея, тошнота, рвота, запор, боль в животе ^m	диарея, боль в животе ^m , тошнота, рвота, запор
Частые	колит ⁿ , сухость во рту	колит ⁿ , сухость во рту	колит ⁿ , сухость во рту
Нечастые	панкреатит ^o	панкреатит ^o	панкреатит ^o
Редкие	перфорация тонкого кишечника		
Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей			
Частые			гепатит ^p
Нечастые	гепатит ^p	гепатит ^p	

Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей			
Очень частые	сыпь ^а , зуд ^г	сыпь ^а , алопеция, зуд ^г	синдром ладонно-подошвенной эритродизестезии, сыпь ^а , зуд ^г
Частые	тяжелые кожные реакции ^б , эритема, сухость кожи, витилиго ^д , экзема, алопеция, акнеiformный дерматит	тяжелые кожные реакции ^б , эритема, сухость кожи	тяжелые кожные реакции ^б , акнеiformный дерматит, дерматит, сухость кожи, алопеция, экзема, эритема
Нечастые	лихеноидный кератоз ^в , псориаз, дерматит, папула, изменения цвета волос	псориаз, акнеiformный дерматит, витилиго ^д , экзема	изменения цвета волос, лихеноидный кератоз, папула, псориаз, витилиго ^д
Редкие	токсический эпидермальный некролиз, синдром Стивенса-Джонсона, узловатая эритема	изменения цвета волос, лихеноидный кератоз, папула	
Нарушения со стороны скелетно-мышечной системы и соединительной ткани			
Очень частые	скелетно-мышечная боль ^у , артралгия	скелетно-мышечная боль ^у , артралгия	скелетно-мышечная боль ^у , артралгия, боль в конечности
Частые	боль в конечности, миозит ^м , артрит ^к	миозит ^м , боль в конечности, артрит ^к	миозит ^м , артрит ^к , теносиновит ^н
Нечастые	теносиновит ^н	теносиновит ^н	
Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей			
Частые		нефрит ^з , острое повреждение почек	острое повреждение почек, нефрит ^з
Нечастые	нефрит ^з		
Общие расстройства и нарушения в месте введения			
Очень частые	усталость, астения, отек ^{аа} , повышение температуры тела	усталость, астения, повышение температуры тела, отек ^{аа}	усталость, астения, повышение температуры тела
Частые	гриппоподобное заболевание, озноб	озноб, гриппоподобное заболевание	отек ^{аа} , гриппоподобное заболевание, озноб
Лабораторные и инструментальные данные			
Очень частые		повышение концентрации креатинина в крови	повышение активности АЛТ, повышение активности АСТ, повышение концентрации креатинина в крови
Частые	повышение активности АСТ, повышение активности АЛТ, гиперкальциемия, повышение активности щелочной фосфатазы в крови, повышение концентрации билирубина в крови, повышение концентрации креатинина в крови	гиперкальциемия, повышение активности АЛТ, повышение активности АСТ, повышение активности щелочной фосфатазы в крови	повышение активности щелочной фосфатазы в крови, гиперкальциемия, повышение концентрации билирубина в крови
Нечастые	повышение активности амилазы	повышение концентрации билирубина в крови, повышение активности амилазы	повышение активности амилазы

* Частота нежелательных реакций, перечисленных в Таблице 2, может быть связана не только с применением пембролизумаба в качестве монотерапии, но и с основным заболеванием или с другими лекарственными препаратами, используемыми в комбинированной терапии.

† На основании стандартных запросов в базу данных нежелательных реакций, включающих брадиаритмии и тахикардии.

Следующие термины представляют собой группу взаимосвязанных событий, которые описывают медицинское состояние, а не одно событие:

- a. инфузионные реакции (гиперчувствительность к лекарственному препарату, анафилактическая реакция, анафилактоидная реакция, гиперчувствительность и синдром высвобождения цитокинов);
- b. гипотиреоз (микседема);
- c. недостаточность функции надпочечников (первичная недостаточность коры надпочечников, острая недостаточность коры надпочечников, вторичная недостаточность коры надпочечников);
- d. гипофизит (гипопитуитаризм);
- e. тиреоидит (аутоиммунный тиреоидит и заболевание щитовидной железы);
- f. сахарный диабет 1 типа (диабетический кетоацидоз);
- g. синдром Гийена Барре (аксональная нейропатия и демиелинизирующая полинейропатия);
- h. миастенический синдром (миастения гравис, включая обострение);
- i. менингит асептический (менингит, менингит неинфекционный);
- j. увеит (воспаление радужной оболочки глаза и иридоциклит);
- k. миокардит (аутоиммунный миокардит);
- l. пневмонит (интерстициальное заболевание легких);
- m. боль в животе (дискомфорт в животе, боль в верхней части живота, боль в нижней части живота);
- n. колит (колит микроскопический, энтероколит, геморрагический энтероколит и аутоиммунный колит);
- o. панкреатит (аутоиммунный панкреатит и острый панкреатит);
- p. гепатит (аутоиммунный гепатит, иммуноопосредованный гепатит и лекарственное повреждение печени);
- q. сыпь (эритематозная сыпь, фолликулярная сыпь, генерализованная сыпь, макулезная сыпь, макулезная папулезная сыпь, папулезная сыпь, зудящая сыпь, везикулярная сыпь и сыпь на половых органах);
- г. зуд (крапивница, папулезная крапивница, генерализованный зуд и зуд половых органов);
- s. тяжелые кожные реакции (буллезный дерматит, эксфолиативный дерматит, мультиформная эритема, эксфолиативная сыпь, пемфигус, некроз кожи, токсикодермия и любое из следующих явлений ≥ 3 степени тяжести: острый фебрильный нейтрофильный дерматоз, ушиб, пролежень, дерматит псориазiformный, медикаментозная сыпь, желтуха, пемфигоид, зуд, генерализованный зуд, сыпь, эритематозная сыпь, генерализованная сыпь, макулезно папулезная сыпь, зудящая сыпь, пустулезная сыпь и повреждение кожи);
- t. витилиго (депигментация кожи, гипопигментация кожи и гипопигментация век);
- u. лишеноидный кератоз (красный плоский лишай и склероатрофический лишай);
- v. скелетно-мышечная боль (скелетно-мышечный дискомфорт, боль в спине, скелетно-мышечная скованность, скелетно-мышечная боль в грудной клетке и кривошея);
- w. миозит (миалгия, миопатия, полимиалгия ревматическая и рабдомиолиз);
- x. артрит (отек суставов, полиартрит и суставной выпот);
- y. теносиновит (тендинит, синовит и боль в сухожилиях);
- z. нефрит (аутоиммунный нефрит, тубулоинтерстициальный нефрит и почечная недостаточность, острая почечная недостаточность или острое повреждение почек с признаками нефрита, нефротический синдром);
- aa. отек (отек периферический, генерализованный отек, гиперволемия, задержка жидкости, отек век и отек губ, отек лица, локализованный отек и периорбитальный отек).

Описание некоторых нежелательных реакций

Данные для следующих иммуноопосредованных нежелательных реакций основаны на информации у пациентов, получивших пембролизумаб в клинических исследованиях 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 реакциями описаны в разделе «Особые указания».

Иммуноопосредованные нежелательные реакции (см. «Особые указания»):

Иммуноопосредованный пневмонит

У 253 (4,3%) пациентов, получивших пембролизумаб, развился пневмонит, в том числе 2, 3, 4 или 5 степени тяжести у 106 (1,8%), 69 (1,2%), 13 (0,2%) и 9 (0,2%) пациентов соответственно. Медиана времени до начала развития пневмонита составила 3,3 месяца (диапазон от 2 дней до 26,8 месяца). Медиана продолжительности составила 1,9 месяца (диапазон от 1 дня до 25,3+ месяца). Пневмонит развивался наиболее часто у пациентов, которым проводили лучевую терапию органов грудной клетки в анамнезе (8,1%), чем у пациентов, которым ранее не проводили лучевую терапию органов грудной клетки (3,4%). Прекращение терапии пембролизумабом в связи с пневмонитом потребовалось у 98 (1,7%) пациентов. Пневмонит разрешился у 138 пациента, в 2 случаях наблюдались осложнения.

У пациентов с НМРЛ развился пневмонит в 107 (4,9%) случаях, в том числе 2, 3, 4 или 5 степени тяжести у 39 (1,8%), 30 (1,4%), 10 (0,5%) и 9 (0,4%) пациентов соответственно. У пациентов с НМРЛ, которым проводили лучевую терапию в анамнезе, пневмонит развился в 8,1% случаев.

Иммуноопосредованный колит

У 107 (1,8%) пациентов, получивших пембролизумаб, развился колит, в том числе 2, 3 или 4 степени тяжести у 31 (0,5%), 62 (1,1%) и 3 (<0,1%) пациентов соответственно. Медиана времени до начала развития колита составила 4,3 месяца (диапазон от 7 дней до 24,3 месяца). Медиана продолжительности составила 0,9 месяца (диапазон от 1 дня до 8,7+ месяца). Прекращение терапии пембролизумабом в связи с колитом потребовалось у 29 (0,5%) пациентов. Колит разрешился у 84 пациентов, в 2 случаях наблюдались осложнения.

Иммуноопосредованный гепатит

У 50 (0,8%) пациентов, получивших пембролизумаб, развился гепатит, в том числе 2, 3 или 4 степени тяжести у 8 (0,1%), 31 (0,5%) и 8 (0,1%) пациентов соответственно. Медиана времени до начала развития гепатита составила 3,6 месяца (диапазон от 8 дней до 21,4 месяца). Медиана продолжительности составила 1,1 месяца (диапазон от 1 дня до 20,9+ месяца). Прекращение терапии пембролизумабом в связи с гепатитом потребовалось у 19 (0,3%) пациентов. Гепатит разрешился у 36 пациентов.

Иммуноопосредованный нефрит

У 22 (0,4%) пациентов, получивших пембролизумаб в качестве монотерапии, развился нефрит, в том числе 2, 3 или 4 степени тяжести у 5 (0,1%), 14 (0,2%) и 1 (<0,1%) пациентов соответственно. Медиана времени до начала развития нефрита составила 5,0 месяца (диапазон от 12 дней до 21,4 месяца). Медиана продолжительности составила 2,6 месяца (диапазон от 6 дней до 12,0 месяца). Прекращение терапии пембролизумабом в связи с нефритом потребовалось у 10 (0,2%) пациентов. Нефрит разрешился у 13 пациентов, в 3 случаях наблюдались осложнения. У пациентов с неплоскоклеточным НМРЛ, получивших терапию пембролизумабом в комбинации с химиотерапией, включающей пеметрексед и препарат платины (n=488), частота развития нефрита составила 1,4% (все степени тяжести) с частотой 0,8% для 3 степени тяжести и 0,4% для 4 степени тяжести.

Иммуноопосредованные эндокринопатии

У 46 (0,8%) пациентов, получивших пембролизумаб, развилась недостаточность функции надпочечников, в том числе 2, 3 или 4 степени тяжести у 19 (0,3%), 20 (0,3%) и 3 (0,1%) пациентов соответственно. Медиана времени до начала развития недостаточности функции надпочечников составила 5,4 месяца (диапазон от 1 дня до 17,7 месяца). Медиана продолжительности не была достигнута (диапазон от 3 дней до 26,2+ месяца). Прекращение терапии пембролизумабом в связи с недостаточностью функции надпочечников потребовалось у 4 (0,1%) пациентов. Недостаточность функции надпочечников разрешилась у 16 пациентов, в 4 случаях наблюдались осложнения.

У 36 (0,6%) пациентов, получивших пембролизумаб, развился гипофизит, в том числе 2, 3 или 4 степени тяжести у 13 (0,2%), 19 (0,3%) и 1 (<0,1%) пациентов соответственно. Медиана времени до начала развития гипофизита составила 5,9 месяца (диапазон от 1 дня до 17,7 месяца). Медиана продолжительности составила 3,3 месяца (диапазон от 3 дней до 18,1+ месяца). Прекращение терапии пембролизумабом в связи с гипофизитом потребовалось у 8 (0,1%) пациентов. Гипофизит разрешился у 17 пациентов, в 8 случаях наблюдались осложнения.

У 244 (4,1%) пациентов, получивших пембролизумаб, развился гипертиреоз, в том числе 2 или 3 степени тяжести у 64 (1,1%) и 7 (0,1%) пациентов соответственно. Медиана времени до начала развития гипертиреоза составила 1,4 месяца (диапазон от 1 дня до 22,5 месяца). Медиана продолжительности составила 1,8 месяца (диапазон от 4 дней до 29,2+ месяца). Прекращение терапии пембролизумабом в связи с гипертиреозом потребовалось у 3 (0,1%) пациентов. Гипертиреоз разрешился у 191 (78,3%) пациентов, в 5 случаях наблюдались осложнения.

У 645 (11,0%) пациентов, получивших пембролизумаб, развился гипотиреоз, в том числе 2 или 3 степени тяжести у 475 (8,1%) и 8 (0,1%) пациентов соответ-

ственно. Медиана времени до начала развития гипотиреоза составила 3,5 месяца (диапазон от 1 дня до 19,6 месяца). Медиана продолжительности не была достигнута (диапазон от 2 дней до 32,6+ месяца). Прекращение терапии пембролизумабом в связи с гипотиреозом потребовалось у 2 пациентов (< 0,1%). Гипотиреоз разрешился у 153 (23,7%) пациентов, в 10 случаях наблюдались осложнения. У пациентов с кЛХ (n=241) частота развития гипотиреоза составила 14,1% (все степени тяжести) с частотой 0,4% для 3 степени тяжести. У пациентов с ПРГШ, (n=909), получивших пембролизумаб в качестве монотерапии, частота развития гипотиреоза составила 16,1% (все степени тяжести) с частотой 0,3% для 3 степени тяжести. У пациентов с ПРГШ (n=276), получивших пембролизумаб в комбинации с химиотерапией, включавшей препарат платины и 5-ФУ, частота развития гипотиреоза составила 15,2%, все случаи были 1 или 2 степени тяжести.

Иммуноопосредованные кожные нежелательные реакции

У 89 (1,5%) пациентов, получивших пембролизумаб, развились иммуноопосредованные тяжелые кожные реакции, в том числе 2, 3 или 5 степени тяжести у 10 (0,2%), 65 (1,1%) и 1 (< 0,1%) пациентов соответственно. Медиана времени до начала развития тяжелых кожных реакций составила 3,3 месяца (диапазон от 3 дней до 19,4 месяца). Медиана продолжительности составила 1,6 месяца (диапазон от 1 дня до 27,3+ месяца). Прекращение терапии пембролизумабом в связи с тяжелыми кожными реакциями потребовалось у 9 (0,2%) пациентов. Тяжелые кожные реакции разрешились у 64 пациентов.

Наблюдались редкие случаи синдрома Стивенса Джонсона и токсического эпидермального некролиза, некоторые из них с летальным исходом (см. разделы «Способ применения и дозы» и «Особые указания»).

Другие злокачественные опухоли

Монотерапия

Нежелательные явления у пациентов с МРЛ, раком желудка, злокачественными новообразованиями с высоким уровнем микросателлитной нестабильности, ГЦР или раком шейки матки, как правило, были сходны с таковыми у пациентов с меланомой или НМРЛ.

Осложнения аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток при кЛХ

Из 23 пациентов с кЛХ, которым была выполнена аллогенная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток после лечения препаратом Китруда®, у 6 пациентов (26%) развилась реакция «трансплантат против хозяина», в одном случае с летальным исходом, и у 2 пациентов (9%) развился тяжелый облитерирующий эндофлебит печёночных вен после кондиционирования со сниженной интен-

сивностью, в одном случае с летальным исходом. У 23 пациентов медиана продолжительности периода наблюдения после аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток составила 5,1 месяца (диапазон: 0-26,2 месяца).

Комбинированная терапия

Нежелательные явления у ранее нелеченых пациентов с НМРЛ, получавших пембролизумаб в комбинации с карбоплатином и паклитакселом или альбумин-стабилизированным нанодисперсным паклитакселом в исследовании KEYNOTE 407, как правило, были сходны с таковыми у пациентов в исследовании KEYNOTE 189, за исключением алопеции (46%) и артралгии (21%).

У пациентов с ПРГШ, получавших препарат Китруда® в комбинации с химиотерапией (препарат платины и 5-ФУ), следующие нежелательные реакции были более тяжелой степени (3-4 степень) и развивались чаще (разница $\geq 2\%$) по сравнению с цетуксимабом в комбинации с химиотерапией (препарат платины и 5-ФУ): усталость (7% в сравнении с 4,9%), воспаление слизистой (10% в сравнении с 5%) и стоматит (8% в сравнении с 3,5%).

Повышение активности ферментов печени при терапии пембролизумабом в комбинации с акситинибом при ПКР

В клиническом исследовании у ранее нелеченых пациентов с ПКР, получавших пембролизумаб в комбинации с акситинибом, наблюдалась более высокая, чем ожидаемая, частота повышения активности АЛТ (20%) и повышения активности АСТ (13%) 3 и 4 степени тяжести. Медиана времени до начала повышения активности АЛТ составила 2,3 месяца (диапазон от 7 дней до 19,8 месяца). У пациентов с повышением активности АЛТ выше ВГН ≥ 3 раз (2-4 степень тяжести, n=116) в 94% случаев нежелательная реакция уменьшилась до 0-1 степени тяжести. 59% пациентов с повышенной активностью АЛТ получали системные кортикостероиды. В случае разрешения 92 пациентам (84%) была повторно назначена монотерапия пембролизумабом (3%) или акситинибом (31%) или комбинированная терапия (50%). Среди этих пациентов у 55% не наблюдалось повторного повышения активности АЛТ выше ВГН > 3 раз, у всех пациентов с повторным повышением активности АЛТ выше ВГН > 3 раз наступило разрешение. Явлений со стороны печени 5 степени тяжести зарегистрировано не было.

Отклонение лабораторных показателей

Среди пациентов, получавших пембролизумаб в качестве монотерапии, процент пациентов, у которых наблюдалось отклонение лабораторных показателей от исходных значений до 3 или 4 степени тяжести, составил: снижение числа лимфоцитов 10,9%, снижение концентрации натрия 8,2%, снижение концентрации гемоглобина 6,3%, снижение концентрации фосфатов 5,2%, увеличение концентрации глюкозы 4,8%, повышение активности АСТ 2,8%, повышение актив-

ности щелочной фосфатазы 2,7%, повышение активности АЛТ 2,7%, снижение концентрации калия 2,2%, повышение концентрации кальция 1,8%, снижение числа нейтрофилов 1,8%, повышение концентрации калия 1,8%, повышение концентрации билирубина 1,7%, снижение числа тромбоцитов 1,7%, снижение концентрации альбумина 1,6%, снижение концентрации кальция 1,5%, повышение концентрации креатинина 1,3%, снижение числа лейкоцитов 0,8%, повышение концентрации магния 0,7%, снижение концентрации глюкозы 0,6%, снижение концентрации магния 0,2%, повышение концентрации натрия 0,2%.

Среди пациентов, получавших пембролизумаб в комбинации с химиотерапией, доля пациентов, у которых наблюдалось отклонение лабораторных показателей от исходных значений до 3 или 4 степени тяжести, составил: снижение числа нейтрофилов 26,7%, снижение числа лимфоцитов 23,9%, снижение концентрации гемоглобина 19,1%, снижение числа лейкоцитов 17,9%, снижение числа тромбоцитов 12,2%, снижение концентрации натрия 10,2%, снижение концентрации фосфатов 8,9%, повышение концентрации глюкозы 7,4%, снижение концентрации калия 6,5%, повышение концентрации креатинина 3,3%, повышение активности АЛТ 3,1%, повышение активности АСТ 3,1%, снижение концентрации кальция 3,1%, повышение концентрации калия 3,0%, снижение концентрации альбумина 2,9%, повышение концентрации кальция 2,3%, повышение активности щелочной фосфатазы 1,2%, снижение концентрации глюкозы 0,8%, повышение концентрации билирубина 0,7%, повышение концентрации натрия 0,3%.

Среди пациентов, получавших пембролизумаб в комбинации с акситинибом, доля пациентов, у которых наблюдалось отклонение лабораторных показателей от исходных значений до 3 или 4 степени тяжести, составил: повышение активности АЛТ 20,1%, повышение активности АСТ 13,2%, снижение числа лимфоцитов 10,8%, повышение концентрации глюкозы 8,9%, снижение концентрации натрия 7,8%, снижение концентрации фосфатов 6,4%, повышение концентрации калия 6,2%, повышение концентрации креатинина 4,3%, снижение концентрации калия 3,6%, повышение концентрации билирубина 2,1%, снижение концентрации гемоглобина 2,1%, повышение активности щелочной фосфатазы 1,7%, повышение МНО 1,5%, снижение числа лейкоцитов 1,4%, снижение числа тромбоцитов 1,4%, удлинение активированного частичного тромбопластинового времени 1,2%, снижение числа нейтрофилов 1,2%, повышение концентрации натрия 1,2%, снижение концентрации кальция 0,7%, повышение концентрации кальция 0,7%, снижение концентрации альбумина 0,5%, снижение концентрации глюкозы 0,2%.

Иммуногенность

У 36 (1,8%) из 2034 подлежащих оценке пациентов, получивших лечение препаратом Китруда® в клинических исследованиях в дозах 2 мг/кг каждые три не-

дели, 200 мг каждые три недели или 10 мг/кг каждые две или три недели, результаты тестирования на антитела к пембролизумабу были положительными, среди них у 9 (0,4%) пациентов были нейтрализующие антитела против пембролизумаба. Признаков изменения фармакокинетического профиля или профиля безопасности после появления связывающих или нейтрализующих антител против пембролизумаба не наблюдалось.

Дети

Безопасность пембролизумаба при применении в качестве монотерапии в режиме дозирования 2 мг/кг каждые 3 недели оценивалась в исследовании I/II фазы KEYNOTE 051 у 154 пациентов детского возраста с распространенной меланомой, лимфомой или распространенными, рецидивирующими или рефрактерными солидными опухолями с положительной экспрессией PD-L1. Профиль безопасности у пациентов детского возраста был сходным с таковым у взрослых пациентов, получивших пембролизумаб. Наиболее частыми нежелательными реакциями (сообщенными с частотой не менее 20% у пациентов детского возраста) были повышение температуры тела (31%), рвота (26%), головная боль (22%), боль в животе (21%), анемия (21%) и запор (20%). Большинство сообщенных нежелательных реакций при применении в качестве монотерапии были 1 или 2 степени тяжести. У 69 (44,8%) пациентов была одна или больше нежелательных реакций 3-5 степени тяжести, из которых у 6 (3,9%) пациентов была одна или больше нежелательных реакций, которые привели к летальному исходу. Частота приведена на основании всех зарегистрированных нежелательных лекарственных реакций независимо от оценки исследователем причинно-следственной связи.

Сообщение о предполагаемых нежелательных реакциях

Сообщения о предполагаемых нежелательных реакциях после государственной регистрации лекарственного препарата важны. Это позволяет осуществлять непрерывный мониторинг соотношения польза / риск лекарственного препарата. Медицинским работникам предлагается сообщать о любых предполагаемых нежелательных реакциях.

ПЕРЕДОЗИРОВКА

Информация о передозировке препаратом Китруда® отсутствует. Максимально переносимая доза для препарата Китруда® не установлена. В клинических исследованиях у пациентов, получавших пембролизумаб в дозе до 10 мг/кг, профиль безопасности был сопоставим с таковым у пациентов, получавших пембролизумаб в дозе 2 мг/кг.

В случае передозировки необходимо проводить тщательный мониторинг паци-

ентов в отношении признаков и симптомов нежелательных реакций и назначить соответствующее симптоматическое лечение.

ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ С ДРУГИМИ ЛЕКАРСТВЕННЫМИ СРЕДСТВАМИ

Специальных исследований фармакокинетического взаимодействия препарата Китруда® с другими лекарственными препаратами не проводили. Поскольку пембролизумаб выводится из кровообращения за счет катаболизма, то не следует ожидать метаболических лекарственных взаимодействий.

Следует избегать применения системных кортикостероидов или иммунодепрессантов до начала терапии препаратом Китруда®, учитывая их возможное влияние на фармакодинамическую активность и эффективность препарата Китруда®. Тем не менее, системные кортикостероиды или другие иммунодепрессанты можно использовать после начала лечения пембролизумабом для терапии иммуноопосредованных нежелательных реакций (см. «Особые указания»). 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.

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ

Иммуноопосредованные нежелательные реакции

У пациентов, получавших препарат Китруда®, отмечались иммуноопосредованные нежелательные реакции, включая тяжелые и случаи с летальным исходом. Иммуноопосредованные нежелательные реакции могут возникать после отмены терапии препаратом Китруда®. Большинство иммуноопосредованных нежелательных реакций, наблюдавшихся в клинических исследованиях, были обратимы и контролировались посредством временной отмены терапии препаратом Китруда®, применения кортикостероидов и/или симптоматической терапии. Иммуноопосредованные нежелательные реакции, затрагивающие более одной системы организма, могут развиваться одновременно.

При подозрении на иммуноопосредованные нежелательные реакции требуется провести тщательную оценку с целью подтвердить этиологию или исключить другие возможные причины. Основываясь на тяжести нежелательной реакции, необходимо временно отменить терапию препаратом Китруда® и рассмотреть возможность назначения кортикостероидов. С момента улучшения до 1 или менее степени тяжести, начать постепенное уменьшение дозы кортикостероидов и продолжить его в течение, по меньшей мере, 1 месяца. Согласно ограниченными данным, полученным в клинических исследованиях, у пациентов, у которых иммуноопосредованные нежелательные реакции не поддавались контро-

лю при применении кортикостероидов, может быть рассмотрена возможность назначения других системных иммунодепрессантов. Возобновление терапии препаратом Китруда® возможно в случае, если выраженность нежелательной реакции остается 1 или менее степени тяжести после постепенного уменьшения дозы кортикостероидов. При возникновении другого эпизода нежелательной реакции тяжелой степени необходимо полностью прекратить применение препарата Китруда® (см. «Способ применения и дозы» и «Побочное действие»).

Иммуноопосредованный пневмонит

У пациентов, получавших препарат Китруда®, сообщалось о случаях развития пневмонита (включая случаи с летальным исходом). Необходимо проводить активное наблюдение за пациентами в отношении признаков и симптомов пневмонита. При подозрении на пневмонит необходимо провести рентгенологическое исследование для исключения других причин. Терапию кортикостероидами назначают при пневмоните 2 или выше степени тяжести (начальная доза 1–2 мг/кг/сутки преднизона или аналога с последующим постепенным уменьшением дозы). Временно отменяют терапию препаратом Китруда® при пневмоните 2 (умеренной) степени тяжести и полностью отменяют при 3 (тяжелой) или 4 (жизнеугрожающей) степени тяжести пневмонита или рецидиве пневмонита 2 (умеренной) степени тяжести (см. «Способ применения и дозы»).

Иммуноопосредованный колит

У пациентов, получавших препарат Китруда®, сообщалось о случаях развития колита (см. «Побочное действие»). Необходимо проводить активное наблюдение за пациентами в отношении признаков и симптомов колита и исключить другие причины его развития. Терапию кортикостероидами назначают при 2 или выше степени тяжести (начальная доза 1–2 мг/кг/сутки преднизона или аналога с последующим постепенным уменьшением дозы). Временно отменяют применение препарата Китруда® при 2 (умеренной) или 3 (тяжелой) степени тяжести колита и полностью отменяют при колите 4 (жизнеугрожающей) степени тяжести (см. «Способ применения и дозы»).

Иммуноопосредованный гепатит

У пациентов, получавших препарат Китруда®, сообщалось о случаях развития гепатита (см. «Побочное действие»). 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 и исключить другие причины. Терапию кортикостероидами назначают при гепатите 2 степени тяжести (начальная доза 0,5–1 мг/кг/сутки преднизона (или аналогичная) с последующим постепенным уменьшением дозы) и при гепатите 3 степени тяжести или выше (1–2 мг/кг/сутки преднизона (или аналогичная) с последующим постепенным уменьшением

дозы). Временно или полностью отменяют терапию препаратом Китруда® в соответствии с уровнем повышения активности ферментов печени (см. «Способ применения и дозы»).

Иммуноопосредованный нефрит

У пациентов, получавших препарат Китруда®, сообщалось о случаях развития нефрита (см. «Побочное действие»). Необходимо проводить наблюдение за пациентами в отношении изменения функции почек и исключить другие причины. Терапию кортикостероидами назначают при развитии нежелательных явлений 2 и выше степени тяжести (начальная доза 1-2 мг/кг/сутки преднизона (или аналогичная) с последующим постепенным уменьшением дозы). Временно отменяют терапию препаратом Китруда® в случае развития 2 (умеренной) степени тяжести нефрита и полностью отменяют при 3 (тяжелой) или 4 (жизнеугрожающей) степени тяжести нефрита (см. «Способ применения и дозы»).

Иммуноопосредованные эндокринопатии

У пациентов, получавших препарат Китруда®, сообщалось о случаях развития недостаточности функции надпочечников (первичной и вторичной). У пациентов, получавших препарат Китруда®, также сообщалось о случаях развития гипопизита (см. «Побочное действие»). Необходимо проводить наблюдение за пациентами в отношении признаков и симптомов недостаточности функции надпочечников и гипопизита (включая гипопитуитаризм) и исключить другие причины. В случае проявления вторичной надпочечниковой недостаточности назначают терапию кортикостероидами или другую заместительную гормональную терапию в соответствии с клинической оценкой. Временно отменяют терапию препаратом Китруда® в случае 2 (умеренной) степени тяжести гипопизита, полностью отменяют при 3 (тяжелой) или 4 (жизнеугрожающей) степени тяжести недостаточности функции надпочечников или гипопизита (см. «Способ применения и дозы»).

У пациентов, получавших препарат Китруда®, сообщалось о случаях развития сахарного диабета 1 типа, включая случаи развития диабетического кетоацидоза. Необходимо проводить наблюдение за пациентами в отношении гипергликемии или других признаков и симптомов сахарного диабета. При сахарном диабете 1 типа назначают инсулин, а в случаях тяжелой гипергликемии терапию препаратом Китруда® временно отменяют до достижения контроля над метаболизмом.

У пациентов, получавших препарат Китруда®, сообщалось о нарушениях со стороны щитовидной железы, включая гипертиреоз, гипотиреоз и тиреоидит; они могут развиваться в любой момент времени на протяжении лечения. Исходя из этого, требуется наблюдение за пациентами в отношении изменения функции щитовидной железы (в начале лечения, периодически на протяжении терапии,

а также на основании клинической оценки) и клинических признаков и симптомов нарушений функции щитовидной железы. Лечение гипотиреоза может осуществляться посредством заместительной терапии без прерывания лечения и без применения кортикостероидов. При гипертиреозе возможно симптоматическое лечение. Временно или полностью отменяют терапию препаратом Китруда® при тяжелой (3) или жизнеугрожающей (4) степени тяжести гипертиреоза (см. «Способ применения и дозы»).

У пациентов с тяжелой (3) или жизнеугрожающей (4) степенью тяжести эндокринопатии при улучшении до 2 или ниже степени тяжести и контроле посредством заместительной гормонотерапии может рассматриваться продолжение применения препарата Китруда®.

Кожные реакции тяжелой степени

У пациентов, получавших препарат Китруда®, сообщалось о случаях развития иммуноопосредованных кожных реакций тяжелой степени. Необходимо проводить наблюдение за пациентами в отношении предполагаемых кожных реакций тяжелой степени и исключить другие причины. Исходя из степени тяжести нежелательной реакции временно или полностью отменяют терапию препаратом Китруда® и назначают терапию кортикостероидами (см. «Способ применения и дозы»).

У пациентов, получавших препарат Китруда®, сообщалось о случаях развития ССД и ТЭН, в том числе с летальным исходом. При появлении признаков или симптомов развития ССД или ТЭН временно отменяют терапию препаратом Китруда® и направляют пациента за специализированной помощью для обследования и лечения. Если ССД или ТЭН подтверждены, полностью отменяют терапию препаратом Китруда® (см. «Способ применения и дозы»).

Другие иммуноопосредованные нежелательные реакции

Следующие дополнительные клинически значимые иммуноопосредованные нежелательные реакции отмечались менее чем у 1% пациентов, получавших лечение препаратом Китруда® в исследованиях KEYNOTE-001, KEYNOTE-002, KEYNOTE-006 и KEYNOTE-010: увеит, миозит, синдром Гийена-Барре, панкреатит, энцефалит, саркоидоз и миастенический синдром/миастения гравис (включая обострение). В других клинических исследованиях препарата Китруда® или в пострегистрационном периоде применения препарата сообщалось о миокардите. Об этих случаях иммуноопосредованных нежелательных реакций, некоторые из которых были тяжелой степени, сообщалось как во время клинических исследований, так и в пострегистрационном периоде применения препарата.

Связанные с трансплантацией нежелательные реакции

Сообщалось об отторжении трансплантированных органов в пострегистрацион-

ном периоде у пациентов, получавших лечение перапартом Китруда®. Лечение препаратом Китруда® может увеличить риск отторжения трансплантированных органов у реципиентов. Необходимо рассмотреть преимущества от лечения препаратом Китруда® по сравнению с риском возможного отторжения органов у этих пациентов.

Сообщалось об острой реакции «трансплантат против хозяина» (РТПХ), включая летальный РТПХ, после лечения препаратом Китруда® у пациентов с аллогенной трансплантацией гемопоэтических стволовых клеток (ТГСК) в анамнезе. У пациентов, у которых возникла РТПХ после процедуры трансплантации, может быть повышен риск РТПХ после лечения препаратом Китруда®. Необходимо рассмотреть преимущества от лечения препаратом Китруда® по сравнению с риском возможного РТПХ у пациентов с аллогенной ТГСК в анамнезе.

Повышение активности ферментов печени при терапии препаратом Китруда® в комбинации с акситинибом при ПКР

При терапии препаратом Китруда® в комбинации с акситинибом у пациентов с распространенным ПКР наблюдалась более высокая, чем ожидаемая, частота повышения активности АЛТ и АСТ 3 и 4 степени тяжести (см. «Побочное действие»). До начала и периодически в течение лечения следует проводить мониторинг активности ферментов печени. Следует рассмотреть более частое проведение мониторинга активности ферментов печени по сравнению с применением лекарственных препаратов в качестве монотерапии. Следует соблюдать рекомендации по лечению пациентов для обоих лекарственных препаратов (см. «Способ применения и дозы» и инструкцию по медицинскому применению лекарственного препарата акситиниб).

Повышенная смертность при множественной миеломе, когда препарат Китруда® добавляется к аналогу талидомида и дексаметазону

В двух рандомизированных клинических исследованиях у пациентов с множественной миеломой добавление препарата Китруда® к аналогу талидомида и дексаметазону приводило к увеличению смертности, данное показание к применению отсутствует для антител, блокирующих PD-1 или PD-L1. Лечение пациентов с множественной миеломой антителом, блокирующим PD-1 или PD-L1, в комбинации с аналогом талидомида и дексаметазоном не рекомендуется вне контролируемых клинических исследований.

Инфузионные реакции

Тяжелые инфузионные реакции, включая реакцию гиперчувствительности и анафилаксию, сообщались у 6 (0,2%) из 2799 пациентов, получавших лечение препаратом Китруда® в клинических исследованиях KEYNOTE-001, KEYNOTE-002, KEYNOTE-006 и KEYNOTE-010. При тяжелой степени тяжести инфузионной реак-

ции необходимо прервать инфузию и полностью прекратить терапию препаратом Китруда® (см. «Способ применения и дозы»). У пациентов с легкой или умеренной степенью тяжести инфузионных реакций может рассматриваться возможность продолжения терапии препаратом Китруда® под тщательным наблюдением врача; премедикацией посредством применения жаропонижающих и антигистаминных препаратов.

Применение у детей (<18 лет)

Имеется ограниченный опыт применения препарата Китруда® у пациентов детского возраста. В исследовании 87 пациентов детского возраста (36 детей в возрасте от 9 месяцев до 12 лет и 51 подросток в возрасте от 12 до 18 лет) с распространенной меланомой, лимфомой или распространенными, рецидивирующими или рефрактерными солидными опухолями с положительной экспрессией PD-L1 получили терапию препаратом Китруда®. Пациенты получили 3 дозы (медиана) препарата Китруда® (диапазон от 1 до 26 доз), 71 пациент (82%) получил 2 и более доз препарата Китруда®.

Концентрации препарата Китруда® у пациентов детского возраста были сопоставимыми с таковыми у взрослых пациентов в таком же режиме дозирования (2 мг/кг каждые 3 недели).

Профиль безопасности у пациентов детского возраста был сходным с таковым у взрослых пациентов, получивших препарат Китруда®. Наиболее частыми нежелательными реакциями (сообщенными с частотой не менее 20% у пациентов детского возраста) были повышение температуры тела, рвота, усталость, запор, боль в животе и тошнота.

Вывод об эффективности у пациентов детского возраста с КЛХ получен на основании результатов у соответствующей взрослой популяции.

ВЛИЯНИЕ НА СПОСОБНОСТЬ УПРАВЛЯТЬ ТРАНСПОРТНЫМИ СРЕДСТВАМИ И РАБОТАТЬ С МЕХАНИЗМАМИ

Препарат Китруда® может оказывать незначительное влияние на способность управлять автомобилем и работать с механизмами. Сообщалось об усталости после введения пембролизумаба (см. «Побочное действие»).

ФОРМА ВЫПУСКА

Концентрат для приготовления раствора для инфузий, 25 мг/мл.

По 4,0 мл препарата во флакон из бесцветного стекла типа I (Евр. Фарм., Фарм. США), укупоренный пробкой из хлорбутилового каучука, обжатым алюминиевым колпачком и защищенный пластиковой крышкой.

В случае вторичной упаковки на Шеринг Плау Лабо Н.В., Бельгия:

По 1 флакону вместе с инструкцией по применению в картонной пачке. С целью контроля первого вскрытия на картонную пачку наклеивают самоклеящиеся стикеры.

В случае вторичной упаковки на АО «ОРТАТ», Россия:

По 1 флакону в картонном поддоне вместе с инструкцией по применению в картонной пачке. С целью контроля первого вскрытия на картонную пачку наклеивают самоклеящиеся стикеры.

УСЛОВИЯ ХРАНЕНИЯ

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

Хранить в недоступном для детей месте.

СРОК ГОДНОСТИ

2 года.

Не использовать по истечении срока годности.

УСЛОВИЯ ОТПУСКА

Отпускают по рецепту.

ЮРИДИЧЕСКОЕ ЛИЦО, НА ИМЯ КОТОРОГО ВЫДАНО РЕГИСТРАЦИОННОЕ УДОСТОВЕРЕНИЕ

ООО «МСД Фармасьютикалс», Россия

ПРОИЗВОДИТЕЛЬ

Произведено

МСД Ирландия (Карлоу), Ирландия
MSD Ireland (Carlow), Dublin Road, Carlow,
Co. Carlow, Ireland

Упаковано

Шеринг-Плау Лабо Н.В., Бельгия
Schering-Plough Labo N.V., Industriepark 30,
Heist-op-den-Berg, B-2220, Belgium

или

АО «ОРТАТ», Россия
157092, Костромская обл., Сусанинский
район, с. Северное, мкр. Харитоново

Выпускающий контроль качества

Шеринг-Плау Лабо Н.В., Бельгия
Schering-Plough Labo N.V., Industriepark 30,
Heist-op-den-Berg, B-2220, Belgium
или
АО «ОРТАТ», Россия
157092, Костромская обл., Сусанинский рай-
он, с. Северное, мкр. Харитоново

НАИМЕНОВАНИЕ И АДРЕС ОРГАНИЗАЦИИ, УПОЛНОМОЧЕННОЙ ДЕРЖАТЕЛЕМ РУ НА ПРИНЯТИЕ ПРЕТЕНЗИЙ ОТ ПОТРЕБИТЕЛЯ

ООО «МСД Фармасьютикалс»
ул. Тимур Фрунзе, д. 11, стр. 1
г. Москва, Россия, 119021
тел.: (495) 916-71-00
факс: (495) 916-70-94

Расширенная ключевая информация по безопасности лекарственного препарата Китруда® в соответствии с одобренной в РФ Инструкцией № ЛП-003972-100820

Торговое название: Китруда®. МНН – пембролизумаб. Лекарственная форма: концентрат для приготовления раствора для инфузий (100 мг). Показания к применению: Меланома - для лечения взрослых пациентов с неоперабельной или метастатической меланомой. В качестве адъювантной терапии у пациентов с меланомой с поражением л/узлов после хирургического лечения. Немелкоклеточный рак легкого (НМРЛ) - в комбинации с химиотерапией (х/терапией), включающей препарат платины и пеметрексед в качестве 1-ой линии терапии у пациентов с метастатическим немелкоклеточным НМРЛ при отсутствии мутаций в генах эпидермального фактора роста (EGFR) или киназы анапластической лимфомы (ALK). В комбинации с карбоплатином и паклитакселом или альбумин-стабилизированным нанодисперсным паклитакселом в качестве 1-ой линии терапии у пациентов с метастатическим плоскоклеточным НМРЛ. В качестве монотерапии 1-ой линии у пациентов с местнораспространенным или метастатическим НМРЛ с экспрессией PD-L1 $\geq 1\%$ опухолевыми клетками, при отсутствии мутаций в генах EGFR или ALK. В качестве монотерапии для лечения пациентов с распространенным НМРЛ с экспрессией PD-L1 $\geq 1\%$ опухолевыми клетками, которые ранее получали терапию, включающую препараты платины. При наличии мутаций в генах EGFR или ALK пациенты должны получить соответствующую специфическую терапию прежде, чем им будет назначено лечение препаратом Китруда®. Мелкоклеточный рак легкого - для пациентов с местнораспространенным или метастатическим мелкоклеточным раком легкого, которые ранее получали две или более линии терапии. Рак головы и шеи - в качестве монотерапии или в комбинации с х/терапией, включающей препарат платины и 5-фторурацил (5-ФУ), в качестве 1-ой линии терапии у пациентов с рецидивирующим или метастатическим плоскоклеточным раком головы и шеи (ПРГШ); для лечения рецидивирующего или метастатического ПРГШ при прогрессировании заболевания во время или после х/терапии, включающей препараты платины. Классическая лимфома Ходжкина (кЛХ) - для лечения взрослых и детей с рефрактерной кЛХ или с рецидивом заболевания после трех и более предшествующих линий терапии. Уротелиальный рак - для лечения пациентов с местнораспространенным или метастатическим уротелиальным раком, у которых невозможно проведение х/терапии, включающей цисплатин, с экспрессией PD-L1 (комбинированный показатель позитивности (combined positive score, CPS) ≥ 10), а также у пациентов, которым невозможно проведение х/терапии любыми препаратами платины, независимо от экспрессии PD-L1. Препарат Китруда® показан для лечения пациентов с местнораспространенным или метастатическим уротелиальным раком, которые ранее получали х/терапию, включающую препараты платины. Рак желудка - для лечения пациентов с рецидивирующей местно-распространенной или метастатической аденокарциномой желудка или пищевода-желудочного перехода с положительной экспрессией PD-L1 (CPS ≥ 1), при прогрессировании заболевания на фоне или после проведения двух и более линий предшествующей терапии, включая х/терапию фторпиримидинами и препаратами платины, а также, при необходимости, таргетную терапию препаратами анти-HER2/неу. Злокачественные новообразования с высоким уровнем микроствольной нестабильности - для лечения пациентов с распространенными злокачественными новообразованиями с высоким уровнем микроствольной нестабильности (MSI-H), включая нарушения системы репарации ДНК (dMMR), которые ранее получали терапию. Гепатоцеллюлярный рак - для лечения пациентов с гепатоцеллюлярным раком (ГЦР), которые ранее получали анти-angiогенную терапию ингибиторами тирозинкиназы (ИТК). Рак шейки матки - для лечения пациенток с рецидивирующим или метастатическим раком шейки матки с экспрессией PD-L1 (CPS ≥ 1) при прогрессировании заболевания на фоне или после проведения х/терапии. Почечно-клеточный рак - в комбинации с акситинибом показан в качестве 1-ой линии терапии у пациентов с распространенным почечно-клеточным раком. Рак эндометрия - в комбинации с левнатинибом для лечения пациентов с распространенным раком эндометрия (в случае отсутствия высокой микроствольной нестабильности (MSI-H) или нарушенной системы репарации ДНК (dMMR)) с прогрессированием заболевания после предшествующей системной терапии, которым не показано хирургическое лечение или лучевая терапия. Противопоказания: Тяжелая гиперчувствительность к пембролизумабу или к другим компонентам препарата. Почечная недостаточность тяжелой степени. Печеночная недостаточность средней и тяжелой степени. Возраст до 18 лет (при лечении кЛХ – менее 2 лет). Беременность. Период грудного вскармливания. Взаимодействие с другими лекарственными средствами: следует избегать применения системных кортикостероидов или иммуносупрессантов до начала терапии препаратом Китруда®, учитывая их возможное влияние на фармакодинамическую активность и эффективность препарата Китруда®. Системные кортикостероиды или другие иммуносупрессанты можно использовать после начала лечения пембролизумабом для терапии иммуноопосредованных нежелательных реакций. Особые указания. У пациентов, получавших препарат Китруда®, отмечались иммуноопосредованные нежелательные реакции. Большинство иммуноопосредованных нежелательных реакций, наблюдавшихся в клинических исследованиях, были обратимы и контролировались посредством временной отмены приема препарата Китруда®, применения кортикостероидов и/или симптоматической терапии. Иммуноопосредованные нежелательные реакции, затрагивающие более одной системы организма, могут развиваться одновременно. Применение при беременности и в период грудного вскармливания: Данные о применении пембролизумаба у беременных женщин отсутствуют. Пембролизумаб может проникать через плаценту от матери к плоду. Женщины детородного возраста должны использовать надежные методы контрацепции во время лечения пембролизумабом и в течение не менее 4 месяцев после последней инфузии пембролизумаба. Пембролизумаб противопоказан в период беременности и грудного вскармливания. Применение у детей: имеется ограниченный опыт применения препарата Китруда® у пациентов детского возраста. Профиль безопасности у пациентов детского возраста был сходным с таковым у взрослых пациентов, получивших препарат Китруда®. Доза Рекомендованная доза препарата Китруда® у взрослых пациентов - 200 мг, вводимые в/в в виде 30-минутной инфузии каждые 3 недели. При комбинированной терапии следует смотреть инструкции по медицинскому применению совместно применяемых лекарственных препаратов. Побочное действие: Безопасность препарата Китруда® изучалась у 5884 пациентов с меланомой, НМРЛ, кЛХ, уротелиальным раком и раком головы и шеи. Наиболее частыми нежелательными реакциями (> 10%) при применении препарата Китруда® были усталость (32%), тошнота (20%) и диарея (20%). Большинство нежелательных реакций были 1 - 2 степени тяжести. Безопасность пембролизумаба при применении в комбинации с х/терапией изучалась в клинических исследованиях у 1067 пациента с НМРЛ или ПРГШ. В этой популяции 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 3-5 степени тяжести у пациентов с НМРЛ составила 67% при применении пембролизумаба в комбинации с х/терапией и 66% при применении только х/терапии, у пациентов с ПРГШ составила 85% при применении пембролизумаба в комбинации с х/терапией и 84% при применении х/терапии в комбинации с цетуксимабом. Безопасность пембролизумаба при применении в комбинации с акситинибом изучалась в клиническом исследовании у 429 пациентов с распространенным ПКР. В этой популяции пациентов наиболее частыми нежелательными реакциями были диарея (54%), повышение артериального давления (45%), усталость (38%), гипотиреоз (35%), синдром ладонно-подошвенной эритродизестезии (28%). Безопасность пембролизумаба при применении в комбинации с левнатинибом изучалась у 94 пациентов с раком эндометрия. Наиболее частыми зарегистрированными нежелательными явлениями 3-4 степени тяжести развившихся более чем у 2% пациентов, были: повышение артериального давления, усталость, боль в животе, тошнота, диарея, инфекция мочевыводящих путей, снижение веса, гипомагнемия, синдром ладонно-подошвенной эритродизестезии и одышка.

Данные по иммуноопосредованным нежелательным реакциям основаны на информации пациентов, получавших пембролизумаб в клинических исследованиях. Иммуноопосредованные нежелательные реакции (все степени тяжести): гипотиреоз – 11,0%, гипертиреоз – 4,1%, пневмонит – 4,3%, колит – 1,8%, гепатит – 0,8%, гипофизит – 0,6%, нефрит – 0,4%, сахарный диабет 1 типа – 0,2%; тяжелые кожные реакции – 1,5%, тяжелые инфузионные реакции – 0,2%. RU-KEY-00557_09.2020.



ООО «МСД Фармасьютикалс»

119021, Москва, ул. Тимура Фрунзе д. 11 стр. 1.,

Tel.: +7 (495) 916-71-00,

Fax: +7 (495) 916-70-94

www.msd.ru

Перед назначением любого препарата, упомянутого в данном материале, пожалуйста, ознакомьтесь с полной инструкцией по применению, предоставляемой компанией-производителем.

Компания MSD не рекомендует применять препараты компании способами, отличными от описанных в инструкции по применению.

RU-KEY-00592 09.2020