

# Пемброриа

пембролизумаб

## ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА



**BICCAD**  
Biotechnology Company

Информация предназначена только  
для специалистов здравоохранения

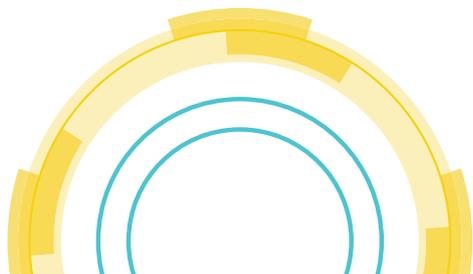


## СОДЕРЖАНИЕ

Состав	5
1. Наименование лекарственного препарата	6
2. Качественный и количественный состав	6
3. Лекарственная форма	6
4. Клинические данные	6
5. Фармакологические свойства	51
6. Фармацевтические свойства	54
7. Держатель регистрационного удостоверения	57
8. Номер регистрационного удостоверения	58
9. Дата первичной регистрации	58



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



## 1. НАИМЕНОВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

Пемброриа, 25 мг/мл, концентрат для приготовления раствора для инфузий.

## 2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ

**Действующее вещество:** пембролизумаб.

Каждый мл раствора содержит 25 мг пембролизумаба.

Каждый флакон содержит 100 мг пембролизумаба.

Пембролизумаб — это гуманизированное моноклональное антитело, селективно блокирующее взаимодействие между рецептором PD-1 и его лигандами PD-L1 и PD-L2. Продуцируется из генетически модифицированных клеток яичников китайского хомячка (культура клеток яичников китайского хомячка) по технологии рекомбинантной ДНК.

Пембролизумаб является иммуноглобулином изотипа IgG4 каппа с молекулярной массой около 149 кДа.

Полный перечень вспомогательных веществ приведен в разделе 6.1.

## 3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

Концентрат для приготовления раствора для инфузий

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

## 4. КЛИНИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ

### 4.1. ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ

#### Меланома

- Препарат Пемброриа показан в качестве монотерапии для лечения взрослых пациентов с неоперабельной или метастатической меланомой.
- Препарат Пемброриа в виде монотерапии показан в качестве адъювантной терапии после хирургического лечения у взрослых пациентов с меланомой III стадии с поражением лимфатических узлов.

#### Немелкоклеточный рак легкого

- Препарат Пемброриа показан в комбинации с химиотерапией, включающей препарат платины и пеметрексед в качестве 1-ой линии терапии у взрослых пациентов с метастатическим немелкоклеточным раком легкого (НМРЛ) при отсутствии мутаций в генах эпидер-

мального фактора роста (EGFR) или киназы анапластической лимфомы (ALK).

- Препарат Пемброриа показан в комбинации с карбоплатином и паклитакселом или альбумин-стабилизированным нанодисперсным паклитакселом в качестве 1-ой линии терапии у взрослых пациентов с метастатическим плоскоклеточным немелкоклеточным раком легкого.
- Препарат Пемброриа показан в качестве монотерапии 1-ой линии у взрослых пациентов с местнораспространенным или метастатическим НМРЛ с экспрессией PD-L1 TPS $\geq$ 1% опухолевыми клетками, определяемой валидированным тестом, при отсутствии мутаций в генах EGFR или ALK.
- Препарат Пемброриа показан в качестве монотерапии для лечения взрослых пациентов с распространенным немелкоклеточным раком легкого с экспрессией PD-L1 TPS $\geq$ 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 Пемброриа.

## **Рак головы и шеи**

- Препарат Пемброриа показан в качестве монотерапии 1-ой линии у взрослых пациентов с метастатическим или неоперабельным рецидивирующим плоскоклеточным раком головы и шеи (ПРГШ) с экспрессией PD-L1 (комбинированный показатель позитивности (combined positive score, CPS)) CPS $\geq$ 1.
- Препарат Пемброриа показан в комбинации с химиотерапией, включающей препарат платины и 5-фторурацил (5-ФУ), в качестве 1-ой линии терапии у взрослых пациентов с метастатическим или неоперабельным рецидивирующим плоскоклеточным раком головы и шеи (ПРГШ) с экспрессией PD-L1 CPS $\geq$ 1.
- Препарат Пемброриа показан в качестве монотерапии для лечения взрослых пациентов с метастатическим или неоперабельным рецидивирующим ПРГШ с экспрессией PD-L1 TPS $\geq$ 50% и прогрессированием заболевания во время или после химиотерапии, включающей препараты платины.

## **Классическая лимфома Ходжкина**

- Препарат Пемброриа показан в качестве монотерапии для лечения взрослых и детей в возрасте от 3 лет и старше с рецидивирующей или рефрактерной классической лимфомой Ходжкина (кЛХ) после выполнения аутологичной трансплантации гемопо-

этических стволовых клеток (аутоТГСК) или после одной и более предшествующей линий терапии при наличии противопоказаний к выполнению аутоТГСК.

### **Уротелиальный рак**

- Препарат Пемброриа показан для лечения взрослых 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)  $\geq 10$ ) по данным валидированного теста, а также у пациентов, которым невозможно проведение химиотерапии любыми препаратами платины, независимо от экспрессии PD-L1.
- Препарат Пемброриа в качестве монотерапии показан для лечения взрослых пациентов с местнораспространенным или метастатическим уротелиальным раком, которые ранее получали химиотерапию, включающую препараты платины.
- Препарат Пемброриа показан для лечения взрослых пациентов с немышечно-инвазивным раком мочевого пузыря (РМП) высокого риска при отсутствии ответа на терапию БЦЖ, при наличии карциномы in-situ (CIS) с папиллярной опухолью и без,

которым не может быть проведена цистэктомия или отказавшимся от ее выполнения.

### **Рак пищевода**

- Препарат Пемброриа показан в комбинации с химиотерапией на основе препаратов платины и фторпиримидина в качестве 1-ой линии терапии у взрослых пациентов с местнораспространенным неоперабельным или метастатическим раком пищевода, или HER-2 негативной аденокарциномой пищеводно-желудочного перехода (опухолью с центром от 1 до 5 см выше пищеводно-желудочного перехода) с экспрессией PD-L1 CPS  $\geq 10$ .

### **Злокачественные новообразования с высоким уровнем микросателлитной нестабильности**

- Препарат Пемброриа в качестве монотерапии показан для лечения взрослых пациентов с неоперабельными или метастатическими злокачественными новообразованиями с высоким уровнем микросателлитной нестабильности (MSI-H), включая нарушения системы репарации ДНК (dMMR), при прогрессировании заболевания после предшествующей терапии в случае отсутствия удовлетворительных альтернативных вариантов лечения.

### **Колоректальный рак**

- Препарат Пемброриа показан в качестве моноте-

рапии 1-ой линии у взрослых пациентов с неоперабельным или метастатическим колоректальным раком (КРР) с высокой микросателлитной нестабильностью (MSI-H) или нарушениями системы репарации ДНК (dMMR).

## Рак шейки матки

- Препарат Пемброриа показан в комбинации с химиотерапией с бевацизумабом или без него для лечения взрослых пациентов со стойким, рецидивирующим или метастатическим раком шейки матки с экспрессией PD-L1 (CPS $\geq$ 1) по данным валидированного теста.
- Препарат Пемброриа в качестве монотерапии показан для лечения взрослых пациентов с рецидивирующим или метастатическим раком шейки матки с экспрессией PD-L1 (CPS $\geq$ 1) по данным валидированного теста при прогрессировании заболевания на фоне или после проведения химиотерапии.

## Почечно-клеточный рак

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

ватинибом в качестве 1-ой линии терапии у взрослых пациентов с распространенным ПКР.

- Препарат Пемброриа в качестве монотерапии показан для адъювантной терапии у взрослых пациентов с ПКР при средне-высоком или высоком риске рецидива (см. раздел 4.2) после нефрэктомии или после нефрэктомии и резекции метастатических поражений.

## Рак эндометрия

- Препарат Пемброриа показан в комбинации с ленватинибом для лечения взрослых 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 в любом режиме, которым не показано хирургическое лечение или лучевая терапия.

## Плоскоклеточный рак кожи

- Препарат Пемброриа показан для лечения взрослых пациентов с рецидивирующим или метастатическим плоскоклеточным раком кожи (ПКРК) или местнораспространенным ПКРК, который не может быть излечен хирургическим методом или лучевой терапией.

### **Тройной негативный рак молочной железы**

- Препарат Пемброриа показан в качестве неоадьювантной терапии в комбинации с химиотерапией и последующей монотерапии в качестве адьювантной терапии после операции у взрослых пациентов с местнораспространенным тройным негативным раком молочной железы (ТНРМЖ) или ТНРМЖ на ранней стадии с высоким риском рецидива.
- Препарат Пемброриа показан в комбинации с химиотерапией для лечения взрослых пациентов с неоперабельным местно-рецидивирующим или метастатическим ТНРМЖ с экспрессией PD-L1 (CPS $\geq$ 10) по данным валидированного теста.

## **4.2. РЕЖИМ ДОЗИРОВАНИЯ И СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ**

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

### **Отбор пациентов**

Если указано в показании к применению, пациентов для лечения препаратом Пемброриа следует отбирать на основании положительной экспрессии PD-L1, статуса опухоли MSI-H или dMMR (см. раздел 4.1).

Экспрессию PD-L1 следует определять с помощью

набора реагентов «PD-L1 IHC 22C3 pharmDX» или аналогичного набора.

Статус опухоли MSI-H или dMMR следует определять с помощью валидированного теста. Поскольку у пациентов с глиомами высокой степени злокачественности влияние предшествующей химиотерапии на результаты тестирования статуса MSI-H или dMMR не определено, у таких пациентов рекомендуется проводить тестирование на данные показатели на материале первичной опухоли, полученном до начала химиотерапии темозоломидом.

При применении пембролизумаба в качестве адьювантной терапии у пациентов с ПКР к категории средне-высокого риска были отнесены опухоли стадии pT2 с 4-й степенью дифференцировки или наличием саркоматоидного компонента, а также опухоли стадии pT3 с любой степенью дифференцировки, без поражения лимфоузлов (N0) и без отдаленных метастазов (M0). К категории высокого риска были отнесены опухоли стадии pT4 с любой степенью дифференцировки, N0 и M0, а также опухоли любой стадии pT с любой степенью дифференцировки, с поражением лимфоузлов и M0. К категории M1 NED (без признаков заболевания) были отнесены пациенты с метастатическим раком, которым была проведена полная резекция первичной опухоли и метастатических поражений.

## Доза

Рекомендованная доза препарата Пемброриа у взрослых пациентов составляет 200 мг каждые 3 недели или 400 мг каждые 6 недель, вводимые внутривенно (в/в) в виде 30-минутной инфузии.

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

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

Для пациентов с раком эндометрия и ПКР, получающих лечение препаратом Пемброриа 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 Пемброриа проводят до про-

грессирования 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 клинически стабильных пациентов с начальными признаками прогрессирования заболевания до момента подтверждения прогрессирования заболевания.

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

Для неоадьювантной и адьювантной терапии ТНР-МЖ рекомендованная доза препарата Пемброриа в комбинации с химиотерапией составляет 8 доз по 200 мг каждые 3 недели или 4 дозы по 400 мг каждые 6 недель или до прогрессирования заболевания, которое исключает хирургическое лечение или до развития неприемлемой токсичности, с последующей адьювантной терапией препаратом Пемброриа в качестве монотерапии в течение 9 доз по 200 мг каждые 3 недели или 5 доз по 400 мг каждые 6 недель или до рецидива заболевания или до развития неприемлемой токсичности. Если у пациентов наблюдается прогрессирование забо-

лечения, исключающее хирургическое лечение или развивается неприемлемая токсичность во время неоадьювантной терапии препаратом Пемброриа, не следует продолжать монотерапию препаратом Пемброриа в качестве адьювантной терапии.

### **Временная или полная отмена лечения**

Не рекомендуется уменьшение дозы препарата Пемброриа. Временно или полностью отменяют лечение препаратом Пемброриа для управления нежелательными реакциями в соответствии с Таблицей 1.

**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) с уровнем креатинина $> 1,5$ и $\leq 3$ раз от верхней границы нормы	Временно отменить лечение до уменьшения нежелательных реакций до 0-1 степени*
	Тяжелая или жизнеугрожающая (3 или 4 степень) с уровнем креатинина $> 3$ раз от верхней границы нормы	Отменить лечение

Нежелательные реакции	Степень тяжести	Изменение дозы
Иммуноопосредованные эндокринопатии	Умеренная (2 степень) надпочечниковой недостаточности и гипопизит	Отмена лечения до достижения контроля состояния посредством заместительной гормональной терапии
	Тяжелая или жизнеугрожающая (3 или 4 степень) надпочечниковой недостаточности или симптоматический гипопизит	Временно отменить лечение до уменьшения нежелательных реакций до 0-1 степени*.
	Сахарный диабет 1 типа, сопровождающийся гипергликемией $\geq 3$ степени тяжести (гликемия $> 250$ мг/дл или $>13,9$ ммоль/л) или кетоацидозом	Для пациентов с тяжелой (3 сте- пень) или жизнеугрожающей (4 степень) степенью эндокринопа- тий, которые улучшаются до 2 сте- пени тяжести или ниже и контро- лируются при помощи замести- тельной гормональной терапии, можно рассмотреть возможность
	Гипертиреоз $\geq 3$ степени тяжести.	продолжения лечения препаратом  Пемброриа после снижения дозы кортикостероидов, если это не- обходимо. В противном случае ле- чение должно быть прекращено.

Нежелательные реакции	Степень тяжести	Изменение дозы
	Гипотиреоз	Гипотиреоз может быть купирован посредством применения заместительной гормональной терапии без отмены терапии препаратом Пемброриа
<p>Иммуноопосредованный гепатит</p> <p>В случае увеличения активности ферментов печени у пациентов с ПКР, получающих комбинированную терапию с акситинибом, см. рекомендации по режиму дозирования после этой таблицы.</p>	<p>Увеличение активности АСТ или АЛТ 2 степени тяжести (от 3 до 5 раз выше ВГН) или концентрации ОБ (от 1,5 до 3 раз выше ВГН)</p>	<p>Временно отменить лечение до уменьшения нежелательных реакций до 0-1 степени*</p>
	<p>Увеличение активности АСТ или АЛТ <math>\geq 3</math> степени тяжести (выше ВГН <math>&gt;5</math> раз) или концентрации ОБ (выше ВГН <math>&gt; 3</math> раз)</p>	<p>Отменить лечение</p>
	<p>У пациентов с метастазами в печени, начавших лечение с умеренной степенью (2 степень) повышения АСТ или АЛТ, если повышение АСТ или АЛТ <math>\geq 50\%</math> относительно исходных значений удерживается <math>\geq 1</math> недели</p>	<p>Отменить лечение</p>
<p>Иммуноопосредованные кожные реакции или синдром Стивенса-Джонсона (ССД) или токсический эпидермальный некролиз (ТЭН)</p>	<p>Тяжелые кожные реакции (3 степень) или подозрение на ССД или ТЭН</p>	<p>Временно отменить лечение до уменьшения нежелательных реакций до 0-1 степени*</p>

Нежелательные реакции	Степень тяжести	Изменение дозы
	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  $\leq 10$  мг преднизона или эквивалента в сутки в течение 12 недель, или если токсичность, связанная с лечением, не снижена до 0-1 степени тяжести в течение 12 недель после введения последней дозы препарата Пемброриа, то лечение препаратом Пемброриа должно быть отменено.

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

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

- Если активность АЛТ или АСТ выше ВГН  $\geq 3$  раз, но ниже ВГН  $< 10$  раз без концентрации ОБ выше ВГН  $\geq 2$  раз, временно отменить лечение и препаратом Пемброриа, 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  $\geq 10$  раз или выше ВГН  $> 3$  раз с концентрацией ОБ выше ВГН  $\geq 2$  раз, отменить лечение и препаратом Пемброриа, и акситинибом и рассмотреть возможность терапии кортикостероидами.

У пациентов, получающих лечение препаратом Пемброриа в комбинации с ленватинибом:

Для управления нежелательными реакциями при применении препарата Пемброриа в комбинации с ленватинибом рекомендуется по необходимости прервать прием одного или обоих лекарственных препаратов или снизить дозу или отменить применение ленватиниба. Прием ленватиниба должен быть приостановлен, снижена доза или прекращено лечение в соответствии с рекомендациями по управлению нежелательными реакциями ленватиниба в инструкции по медицинскому применению ленватиниба при его одновременном применении с пембролизумабом. Снижение дозы препарата Пемброриа не рекомендуется.

Пациентов, которым назначается Пемброриа, необходимо обеспечить памяткой для пациентов и проинформировать относительно рисков, связанных с лечением пембролизумабом.

## Особые группы пациентов

### Пожилые пациенты ( $\geq 65$ лет)

Не сообщалось о различиях в безопасности или эффективности между пожилыми пациентами ( $\geq 65$  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 Пемброриа у пациентов с почечной недостаточностью тяжелой степени не изучалось.

#### Пациенты с нарушением функции печени

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

#### Меланома глаза

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

#### Дети

Безопасность и эффективность препарата Пемброриа у детей в возрасте до 18 лет не установлены, за исключением детей с классической лимфомой Ходжкина (кЛХ). Рекомендованная доза препарата Пемброриа для лечения детей и подростков до 18 лет 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 Пемброриа следует вводить внутривенно в виде инфузии в течение 30 минут. Пемброриа не должна вводиться посредством быстрого внутривенного или болюсного введения.

При назначении препарата Пемброриа в рамках комбинированной химиотерапии, вводимой внутривенно, Пемброриа должна назначаться первой.

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

### 4.3. ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

- Тяжелая гиперчувствительность к пембролизумабу или к любому из вспомогательных веществ, перечисленных в разделе 6.1.
- Почечная недостаточность тяжелой степени.
- Печеночная недостаточность тяжелой степени.
- Возраст до 18 лет (при лечении кЛХ — менее 3 лет).
- Беременность.
- Период грудного вскармливания.

## 4.4. ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ И МЕРЫ ПРЕДОСТОРОЖНОСТИ ПРИ ПРИМЕНЕНИИ

### **Отслеживаемость**

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

### **Оценка PD-L1 статуса**

При оценке PD-L1 статуса опухоли необходимо использовать валидированную и надежную методологию с целью минимизации ложно-положительных и ложно-отрицательных результатов.

### **С осторожностью**

У пациентов, получавших пембролизумаб, отмечались иммуноопосредованные нежелательные реакции, включая тяжелые и случаи с летальным исходом.

Применение препарата Пемброриа возможно только по назначению врача и под наблюдением квалифицированного медицинского персонала. При развитии побочного действия необходимо сообщать об этом в установленном порядке для осуществления мероприятий по фармаконадзору.

### **Иммуноопосредованные нежелательные реакции**

У пациентов, получавших пембролизумаб, отмечались иммуноопосредованные нежелательные реакции, включая тяжелые и случаи с летальным исходом.

Иммуноопосредованные нежелательные реакции могут возникать после отмены терапии пембролизумабом. Большинство иммуноопосредованных нежелательных реакций, наблюдавшихся в клинических исследованиях, были обратимы и контролировались посредством временной отмены терапии пембролизумабом, 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 пембролизумабом и рассмотреть возможность назначения кортикостероидов. С момента улучшения до 1 или менее степени тяжести, начать постепенное уменьшение дозы кортикостероидов и продолжить его назначение в течение, по меньшей мере, 1 месяца. Со-

гласно ограниченным данным, полученным в клинических исследованиях, у пациентов, у которых иммуноопосредованные нежелательные реакции не поддавались контролю при применении кортикостероидов, может быть рассмотрена возможность назначения других системных иммунодепрессантов. Возобновление терапии пембролизумабом возможно в течение 12 недель после последней дозы в случае, если выраженность нежелательной реакции остается 1 или менее степени тяжести после постепенного уменьшения суточной дозы кортикостероидов до  $\leq 10$  мг преднизолона или эквивалента. При возникновении повторного эпизода нежелательной реакции для любой иммуноопосредованной нежелательной реакции 3 степени тяжести, а также для любой иммуноопосредованной нежелательной реакции 4 степени тяжести, за исключением эндокринопатий, которые контролируются заместительной терапией, необходимо полностью прекратить применение пембролизумаба (см. разд. 4.2 и 4.8).

### **Иммуноопосредованный пневмонит**

У пациентов, получавших пембролизумаб, сообщалось о случаях развития пневмонита (включая случаи с летальным исходом). Необходимо проводить активное наблюдение за пациентами в отношении признаков и симптомов пневмонита. При подозре-

нии 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 эквивалента с последующим постепенным уменьшением дозы). Временно отменяют терапию пембролизумабом 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. разд. 4.2).

### **Иммуноопосредованный колит**

У пациентов, получавших пембролизумаб, сообщалось о случаях развития колита (см. разд. 4.8). 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 эквивалента с последующим постепенным уменьшением дозы). Временно отменяют применение пембролизумаба при 2 (умеренной) или 3 (тяжелой) степени тяжести колита и полностью отменяют при колите 4 (жизнеугрожающей) степени тяжести или рецидиве колита 3 (тяжелой) степени тяжести (см. разд. 4.2).

### **Иммуноопосредованный гепатит**

У пациентов, получавших пембролизумаб, сообщалось о случаях развития гепатита (см. разд. 4.8). 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 эквивалента) с последующим постепенным уменьшением дозы) и при гепатите 3 степени тяжести или выше (1-2 мг/кг/сутки преднизона (или эквивалента) с последующим постепенным уменьшением дозы). Временно или полностью отменяют терапию пембролизумабом в соответствии с уровнем повышения активности ферментов печени (см. разд. 4.2).

### **Иммуноопосредованный нефрит**

У пациентов, получавших пембролизумаб, сообщалось о случаях развития нефрита (см. разд. 4.8). 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 эквивалента) с последую-

щим постепенным уменьшением дозы). Временно отменяют терапию пембролизумабом в случае развития 2 (умеренной) степени тяжести нефрита и полностью отменяют при 3 (тяжелой) или 4 (жизнеугрожающей) степени тяжести нефрита (см. разд. 4.2).

### **Иммуноопосредованные эндокринопатии**

У пациентов, получавших пембролизумаб, сообщалось о развитии тяжелых эндокринопатий, включая недостаточность функции надпочечников, гипофизит, сахарный диабет 1 типа, диабетический кетоацидоз, гипотиреоз и гипертиреоз.

В случае развития иммуноопосредованной эндокринопатии может потребоваться длительная заместительная гормональная терапия.

У пациентов, получавших пембролизумаб, сообщалось о случаях развития недостаточной функции надпочечников (первичной и вторичной). У пациентов, получавших пембролизумаб, также сообщалось о случаях развития гипофизита (см. разд. 4.8). Необходимо проводить наблюдение за пациентами в отношении признаков и симптомов недостаточности функции надпочечников и гипофизита (включая гипопитуитаризм) и исключить другие причины. В случае появления надпочечниковой недостаточности назначают терапию кортикостероидами или другую заместительную гормональную терапию

в соответствии с клинической оценкой. Временно отменяют терапию пембролизумабом в случае 2 (умеренной) степени тяжести недостаточности функции надпочечников или гипофизита до достижения полного контроля эндокринопатии посредством гормональной заместительной терапии. Полностью отменяют пембролизумаб при развитии 3 (тяжелой) или 4 (жизнеугрожающей) степени тяжести недостаточности функции надпочечников или гипофизита (см. разд. 4.2). Продолжение терапии пембролизумабом может быть рассмотрено в случае необходимости после снижения дозы кортикостероидов. Необходимо проводить регулярный контроль функции гипофиза и уровня гормонов с целью обеспечения адекватной гормональной заместительной терапии.

У пациентов, получавших пембролизумаб, сообщалось о случаях развития сахарного диабета 1 типа, включая случаи развития диабетического кетоацидоза (см. раздел 4.8). Необходимо проводить наблюдение за пациентами в отношении гипергликемии или других признаков и симптомов сахарного диабета. При сахарном диабете 1 типа назначают инсулин, и в случаях развития 3 (тяжелой) и более степени тяжести гипергликемии или кетоацидоза терапию пембролизумабом временно отменяют до достижения контроля над метаболизмом (см. раздел 4.2).

У пациентов, получавших пембролизумаб, сообщалось о нарушениях со стороны щитовидной железы, включая гипертиреоз, гипотиреоз и тиреоидит; они могут развиваться в любой момент времени на протяжении лечения. Гипотиреоз чаще наблюдался у пациентов с НМРЛ с предшествующей лучевой терапией. 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 отменяют терапию пембролизумабом при развитии тяжелой (3) и более степени тяжести гипертиреоза (см. разд. 4.2) до снижения степени тяжести гипертиреоза до 1 (легкой) и менее степени тяжести. Требуется проводить регулярный контроль функции сывороточных концентраций гормонов щитовидной железы с целью обеспечения надлежащей гормональной заместительной терапии.

У пациентов с тяжелой (3) или жизнеугрожающей (4) степенью тяжести эндокринопатии при улучшении до 2 или ниже степени тяжести и контроле

посредством заместительной гормонотерапии при необходимости может рассматриваться продолжение применения пембролизумаба. В остальных случаях терапию пембролизумабом полностью отменяют (см. разделы 4.2 и 4.8).

### **Кожные реакции тяжелой степени**

У пациентов, получавших пембролизумаб, сообщалось о случаях развития иммуноопосредованных кожных реакций тяжелой степени (см. раздел 4.8). Необходимо проводить наблюдение за пациентами в отношении предполагаемых кожных реакций тяжелой степени и исключить другие причины. Исходя из степени тяжести нежелательной реакции временно отменяют терапию пембролизумабом при развитии 3 (тяжелой) степени тяжести кожной реакции до разрешения до 1 (легкой) степени тяжести и полностью отменяют при развитии 4 (жизнеугрожающей) степени тяжести кожной реакции, а также должна быть назначена терапия кортикостероидами (см. разд. 4.2).

У пациентов, получавших пембролизумаб, сообщалось о случаях развития ССД и ТЭН, в том числе с летальным исходом (см. раздел 4.8). При проявлении признаков или симптомов развития ССД или ТЭН временно отменяют терапию пембролизумабом и направляют пациента за специализированной помощью для обследования и лечения. Если

ССД или ТЭН подтверждены, полностью отменяют терапию пембролизумабом (см. разд. 4.2).

### **Другие иммуноопосредованные нежелательные реакции**

Следующие дополнительные клинически значимые иммуноопосредованные нежелательные реакции отмечались в клинических исследованиях или пострегистрационном периоде применения пембролизумаба: увеит, артрит, миозит, миокардит, панкреатит, синдром Гийена-Барре, миастенический синдром, гемолитическая анемия, саркоидоз, энцефалит, миелит, васкулит, склерозирующий холангит, гастрит, неинфекционный цистит и гипопаратиреоз.

Исходя из степени тяжести и типа нежелательной реакции, применение пембролизумаба следует временно отменить при нежелательных реакциях 2 степени и 3 степени и назначить применение кортикостероидов.

Применение пембролизумаба можно возобновить в течение 12 недель после введения последней дозы препарата, если степень нежелательной реакции  $\leq 1$  и суточная доза кортикостероидов уменьшена до  $\leq 10$  мг в день преднизона или эквивалента.

Применение пембролизумаба следует полностью отменить в случае любой повторной иммуноопо-

средованной нежелательной реакции 3 степени, а также в случае любой иммуноопосредованной нежелательной реакции 4 степени.

При 3 или 4 степени тяжести миокардита, энцефалита или синдрома Гийена-Барре применение пембролизумаба следует полностью отменить.

### **Связанные с трансплантацией нежелательные реакции**

#### Отторжение трансплантированных солидных органов

Сообщалось об отторжении трансплантированных органов в пострегистрационном периоде у пациентов, получавших лечение пембролизумабом. Лечение пембролизумабом может увеличить риск отторжения трансплантированных органов у реципиентов. Необходимо рассмотреть преимущества от лечения пембролизумабом по сравнению с риском возможного отторжения органов у этих пациентов.

#### Осложнения аллогенной трансплантации гематопоэтических стволовых клеток

Аллогенная трансплантация после лечения пембролизумабом

Сообщалось об острой реакции «трансплантат против хозяина» (РТПХ) и случаях печеночной веноокклюзионной болезни у пациентов с аллоген-

ной трансплантацией гемопоэтических стволовых клеток (ТГСК), ранее получавших лечение пембролизумабом. До получения дополнительных данных необходимо рассмотреть преимущества от ТГСК и возможный повышенный риск осложнений, связанных с трансплантацией в каждом отдельном случае индивидуально (см. раздел 4.8).

#### Аллогенная трансплантация до лечения пембролизумабом

У пациентов с аллогенной ТГСК в анамнезе сообщалось о случаях развития острой РТПХ, включая летальные случаи, после терапии пембролизумабом. Пациенты, у которых развивалась РТПХ после трансплантации, имеют повышенный риск ее развития после получения лечения пембролизумабом. Следует оценить пользу лечения пембролизумабом по сравнению с риском развития возможной РТПХ у пациентов с аллогенной ТГСК в анамнезе.

#### Инфузионные реакции

Сообщалось о случаях развития тяжелых инфузионных реакций, включая реакции гиперчувствительности и анафилактические реакции, у пациентов, получавших лечение пембролизумабом (см. раздел 4.8). В случае развития инфузионной реакции 3 или 4 степени тяжести инфузия должна быть остановлена и применение пембролизумаба

полностью отменить. При развитии инфузионной реакции 1 или 2 степени тяжести терапия пембролизумабом может быть продолжена при тщательном мониторинге; следует рассмотреть проведение премедикации с назначением антипиретических и антигистаминных средств.

### Применение пембролизумаба в комбинации с химиотерапией

Следует соблюдать осторожность при назначении пембролизумаба в комбинации с химиотерапией у пациентов  $\geq 75$  лет и выполнять тщательную оценку потенциальной индивидуальной пользы и риска для пациента.

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

При терапии пембролизумабом 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. разд. 4.8). 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 монотера-

пии. Следует соблюдать рекомендации по лечению пациентов для обоих лекарственных препаратов (см. разд.4.2 и инструкцию листок-вкладыш лекарственного препарата акситиниб).

### Повышенная смертность при множественной миеломе, когда пембролизумаб добавляется к аналогу талидомида и дексаметазону

При двух рандомизированных клинических исследованиях у пациентов с множественной миеломой добавление пембролизумаба 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.

### Меры предосторожности при конкретных заболеваниях

*Применение пембролизумаба у пациентов с уротелиальным раком, которые ранее получали химиотерапию, включающую препараты платины*

Врач до начала лечения должен учитывать отсроченное начало действия пембролизумаба у пациентов с плохим прогнозом и/или агрессивным за-

болеванием. При уротелиальном раке наблюдалось более высокое число смертей в течение 2 месяцев при применении пембролизумаба по сравнению с химиотерапией. Факторами, связанными с ранней смертью, были быстро прогрессирующее заболевание на фоне предшествующей терапии препаратами платины и наличие метастазов в печени.

*Применение пембролизумаба у пациентов с уротелиальным раком, которым не может быть назначена химиотерапия, включающая препараты платины, и у которых опухолевая экспрессия PD-L1 с CPS $\geq$ 10*

Базовые и прогностические характеристики популяции, включенной в исследование KEYNOTE-052 включали определенную часть пациентов, соответствующих показаниям к назначению карбоплатин-содержащего режима химиотерапии, для которых польза оценивалась в сравнительном исследовании KEYNOTE-361. В исследовании KEYNOTE-361 наблюдалось большее число смертей пациентов в течение 6 месяцев от начала терапии с последующим преимуществом в отношении долгосрочной выживаемости в группе монотерапии пембролизумабом по сравнению с химиотерапией. Не было выявлено определенных специфических факторов, связанных с более ранней смертью. Врачам следует оценить отдаленную реализацию положительного эффекта

на выживаемость при монотерапии пембролизумабом до начала лечения пациентов с уротелиальным раком, которые оцениваются как соответствующие показаниям к назначению карбоплатин-содержащего режима химиотерапии. В исследовании KEYNOTE-052 также включались пациенты с показаниями для проведения монокомпонентной химиотерапии, для которых недоступны рандомизированные данные. Помимо этого, данные по безопасности и эффективности недоступны для пациентов в тяжелом состоянии (например, со статусом по шкале ECOG 3), для которых невозможным являлось проведение химиотерапии. С учетом отсутствия указанных данных пембролизумаб должен применяться с осторожностью у данной популяции после тщательной оценки пользы и рисков индивидуально для каждого пациента.

*Применение пембролизумаба в качестве терапии первой линии у пациентов с НМРЛ*

В целом наблюдалась более высокая частота нежелательных реакций при комбинированной терапии пембролизумабом по сравнению с монотерапией пембролизумабом или только химиотерапией, что отражает вклад каждого из этих компонентов (см. разделы 4.2 и 4.8). Нет данных прямого сравнения пембролизумаба в комбинации с химиотерапией с монотерапией пембролизумабом.

Врач должен учитывать соотношение польза/риск существующих вариантов терапии (монотерапия пембролизумабом или пембролизумаб в комбинации с химиотерапией) до начала лечения у ранее нелеченных пациентов с НМРЛ с экспрессией PD-L1 опухолевыми клетками.

В исследовании KEYNOTE-042 наблюдалось более высокое число смертей в течение 4 месяцев после начала лечения с последующим преимуществом в отношении долгосрочной выживаемости при монотерапии пембролизумабом по сравнению с химиотерапией.

*Применение пембролизумаба в качестве терапии первой линии у пациентов с ПРГШ*

В целом наблюдалась более высокая частота нежелательных реакций при комбинированной терапии пембролизумабом по сравнению с монотерапией пембролизумабом или только химиотерапией, что отражает вклад каждого из этих компонентов (см. разделы 4.2 и 4.8). Нет данных прямого сравнения пембролизумаба в комбинации с химиотерапией с монотерапией пембролизумабом.

Врач должен учитывать соотношение польза/риск существующих вариантов терапии (монотерапия пембролизумабом или пембролизумаб в комбинации с химиотерапией) до начала лечения у паци-

ентов с ПРГШ с экспрессией PD-L1 опухолевыми клетками.

*Применение пембролизумаба 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*

Нет данных прямого сравнения пембролизумаба при применении в комбинации с ленватинибом по сравнению с монотерапией. Врач должен учитывать соотношение польза/риск существующих вариантов терапии (монотерапия пембролизумабом или пембролизумаб в комбинации с ленватинибом) до начала лечения у пациентов с распространенным или прогрессирующим MSI-H или dMMR раком эндометрия.

*Применение пембролизумаба в качестве адъювантной терапии у пациентов с меланомой*

Наблюдалась тенденция к увеличению частоты тяжелых и серьезных нежелательных реакций у пациентов в возрасте  $\geq 75$  лет. Данные по безопасности применения пембролизумаба в качестве адъювантной терапии у пациентов с меланомой в возрасте  $\geq 75$  лет ограничены.

*Применение пембролизумаба в комбинации с акситинибом в качестве терапии первой линии у пациентов с ПКР*

У пациентов с распространенным ПКР при применении пембролизумаба в комбинации с акситинибом наблюдалась более высокая, чем ожидаемая, частота повышения активности АЛТ и АСТ 3 и 4 степени тяжести. До начала лечения и периодически в течение лечения следует проводить мониторинг активности ферментов печени. Следует рассмотреть более частое проведение мониторинга активности ферментов печени по сравнению с применением препаратов в качестве монотерапии. Следует соблюдать рекомендации по медицинскому применению для обоих лекарственных препаратов (см. раздел 4.2 и ОХЛП акситиниба).

*Применение пембролизумаба в качестве терапии первой линии у пациентов с КРР с MSI-H/dMMR*

В исследовании KEYNOTE-177 наблюдалось более высокое отношение рисков событий общей выживаемости при применении пембролизумаба по сравнению с химиотерапией в течение первых 4 месяцев лечения с последующим преимуществом пембролизумаба в отношении долгосрочной выживаемости.

## **Пациенты, которые не включались в клинические исследования**

Пациенты со следующими состояниями не включались в клинические исследования: наличие активных метастазов в ЦНС; ECOG PS  $\geq 2$  (за исключением уротелиального рака и почечно-клеточного рака); пациенты с ВИЧ-инфекцией, гепатитом В или С; активными системными аутоиммунными заболеваниями; интерстициальной болезнью легких; пневмонит, потребовавший проведения терапии кортикостероидами, в анамнезе; тяжелые реакции гиперчувствительности к другим моноклональным антителам в анамнезе; получение иммуносупрессивной терапии или тяжелые иммуноопосредованные нежелательные реакции при применении ипилимумаба 3 или 4 степени тяжести, потребовавшие проведения терапии кортикостероидами (в дозе 10 мг/кг преднизона или эквивалента) на протяжении более 12 недель. Пациенты с активной инфекцией не включались в клинические исследования и должны были достигнуть излечения инфекции до начала лечения пембролизумабом. Пациенты с клинически значимыми нарушениями функции почек (креатинин более ВГН в 1,5 и более раз) или печени (билирубин более ВГН в 1,5 и более раз, АЛТ, АСТ более ВГН в 2,5 и более раз при отсутствии метастазов) не включались в клинические исследования, в связи с чем информация по применению пембро-

лизумаба у пациентов с тяжелыми нарушениями функции почек и от умеренных до тяжелых нарушений функции печени ограничена.

Данные о безопасности и эффективности пембролизумаба у пациентов с меланомой глаза ограничены.

После тщательной оценки потенциального более высокого риска пембролизумаб может применяться у данных пациентов при условии надлежащего мониторинга их состояния.

## Памятка для пациентов

Все врачи, назначающие пембролизумаб, должны быть ознакомлены с руководством по его применению. Врачи должны обсудить с пациентами риски, связанные с терапией пембролизумабом. Пациенты должны быть обеспечены памятками для пациентов при каждом назначении препарата.

## Дети

В исследовании KEYNOTE-051 161 пациент детского возраста (62 ребенка в возрасте от 6 месяцев до 12 лет и 99 подростков в возрасте от 12 до 17 лет) с распространенной меланомой, лимфомой или распространенными, рецидивирующими или рефрактерными солидными опухолями с положительной экспрессией PD-L1 получили терапию пембролизумабом.

Пациенты получили 4 дозы (медиана) пембролизумаба (диапазон от 1 до 35 доз), 138 пациентов (86%) получили 2 и более доз пембролизумаба.

Концентрации пембролизумаба у пациентов детского возраста были сопоставимы 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 пембролизумаб. Наиболее частыми нежелательными реакциями (сообщенными с частотой не менее 20% у пациентов детского возраста) были повышение температуры тела, рвота, головная боль, боль в животе, анемия, кашель и запор.

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

## 4.5. ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ С ДРУГИМИ ЛЕКАРСТВЕННЫМИ ПРЕПАРАТАМИ И ДРУГИЕ ВИДЫ ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ

Специальных исследований фармакокинетического взаимодействия пембролизумаба с другими лекарственными препаратами не проводили.

Поскольку пембролизумаб выводится из организма за счет катаболизма, то не следует ожидать метаболических лекарственных взаимодействий.

Следует избегать применения системных кортикостероидов или иммунодепрессантов до начала терапии пембролизумабом, учитывая их возможное влияние на фармакодинамическую активность и эффективность пембролизумаба. Тем не менее, системные кортикостероиды или другие иммунодепрессанты можно использовать после начала лечения пембролизумабом для терапии иммуноопосредованных нежелательных реакций (см. разд. 4.4). При лечении пембролизумабом в комбинации с химиотерапией можно использовать кортикостероиды в качестве премедикации для профилактики рвоты и/или облегчения нежелательных реакций, связанных с химиотерапией.

## 4.6. ФЕРТИЛЬНОСТЬ, БЕРЕМЕННОСТЬ И ЛАКТАЦИЯ

### **Женщины с детородным потенциалом**

Женщины детородного возраста должны использовать надежные методы контрацепции во время лечения пембролизумабом и в течение не менее 4 месяцев после последней инфузии пембролизумаба.

### **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. Пембролизумаб не должен назначаться в период беременности за исключением случаев, когда пациентке требуется лечение пембролизумабом.

### **Лактация**

Нет данных о выделении пембролизумаба в грудное молоко. Поскольку известно, что антитела могут выделяться в грудное молоко, риск для новорожденных/младенцев не может быть исключен. Следует принять решение относительно прекращения

грудного вскармливания или прекращения терапии пембролизумабом на основании пользы грудного вскармливания для ребенка и пользы терапии пембролизумабом для женщины.

### **Фертильность**

Клинические данные о возможном влиянии пембролизумаба на репродуктивную функцию отсутствуют. При исследовании токсичности повторных доз у обезьян в сроки 1 и 6 месяцев не было обнаружено заметного влияния на репродуктивные органы самцов и самок.

## **4.7. ВЛИЯНИЕ НА СПОСОБНОСТЬ УПРАВЛЯТЬ ТРАНСПОРТНЫМИ СРЕДСТВАМИ И РАБОТАТЬ С МЕХАНИЗМАМИ**

Препарат Пемброриа оказывает несущественное влияние на способность управлять транспортными средствами и работать с механизмами. Сообщалось об усталости и головокружении у некоторых пациентов после введения пембролизумаба (см. раздел 4.8).

## **4.8. НЕЖЕЛАТЕЛЬНЫЕ РЕАКЦИИ**

### **Резюме профиля безопасности**

Применение пембролизумаба наиболее часто связывают с развитием иммуноопосредованных нежелательных реакций. Большинство из них, включая тяжелые реакции, разрешались после начала соответствующей терапии или после прекращения использования пембролизумаба (см. далее «Описание некоторых нежелательных реакций»). На основании всех зарегистрированных нежелательных реакций далее и в Таблице 2 приведена частота независимо от оценки исследователем причинно-следственной связи.

Пембролизумаб в качестве монотерапии  
(см. раздел 4.2)

Безопасность пембролизумаба при применении в качестве монотерапии изучалась в клинических исследованиях у 7631 пациента в четырех режимах дозирования (2 мг/кг каждые 3 недели, 200 мг каждые 3 недели или 10 мг/кг массы тела каждые 2 или 3 недели). В этой популяции пациентов медиана времени наблюдения составила 8,5 месяца (диапазон от 1 дня до 39 месяцев), и наиболее частыми нежелательными реакциями при применении пембролизумаба были усталость (31%), диарея (22%) и тошнота (20%). Большинство сообщенных не-

желательных 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. раздел 4.4). Частота иммуноопосредованных нежелательных реакций составляла 36,1% для всех степеней тяжести и 8,9% для 3-5 степеней тяжести при применении монотерапии пембролизумабом в качестве адьювантной терапии (n=1480) и 24,2% для всех степеней и 6,4% для степеней 3-5 в условиях метастазирования (n = 5 375). Не было выявлено новых видов иммуноопосредованных нежелательных реакций при применении пембролизумаба в качестве адьювантной терапии.

Пембролизумаб в комбинации с химиотерапией (см. раздел 4.2).

При применении пембролизумаба в комбинации перед началом лечения ознакомьтесь с инструкцией по применению соответствующих компонентов комбинированной терапии.

Безопасность пембролизумаба при применении в комбинации с химиотерапией изучалась в клинических исследованиях у 3123 пациентов в режимах дозирования 200 мг, 2 мг/кг массы тела или 10 мг/кг массы тела каждые 3 недели. В этой популяции пациентов наиболее частыми нежелательными реак-

циями были анемия (55%), тошнота (54%), усталость (38%), нейтропения (36%), запор (35%), алоpecia (35%), диарея (34%), рвота (28%) и снижение аппетита (27%). Частота возникновения нежелательных реакций 3-5 степени тяжести у пациентов с НМРЛ составила 67% при применении пембролизумаба в комбинации 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, у пациентов с раком пищевода составила 86% при применении пембролизумаба в комбинации с химиотерапией и 83% при применении только химиотерапии, у пациентов с ТНРМЖ составила 80% при применении пембролизумаба в комбинации с химиотерапией и 77% при применении только химиотерапии, у пациентов с раком шейки матки составила 82% при применении пембролизумаба в комбинации с химиотерапией и 75% при применении только химиотерапии.

Пембролизумаб в комбинации с ингибитором тирозинкиназы (ИТК) (см. раздел 4.2)

При применении пембролизумаба в комбинации с акситинибом или ленватинибом перед началом лечения ознакомьтесь с инструкциями по применению акситиниба или ленватиниба. Для дополни-

тельной информации по безопасности ленватиниба при применении при ПКР ознакомьтесь с ОХЛП ленватиниба для лечения ПКР и при применении при раке эндометрия – с ОХЛП ленватиниба для лечения рака эндометрия. Для дополнительной информации по безопасности акситиниба при повышенной активности ферментов печени см. также раздел 4.4.

Безопасность пембролизумаба при применении в комбинации с акситинибом или ленватинибом при распространенном ПКР и в комбинации с ленватинибом при распространенном раке эндометрия изучалась в клинических исследованиях у 1456 пациентов с распространенным ПКР или распространенным раком эндометрия в режиме дозирования 200 мг пембролизумаба каждые 3 недели и либо 5 мг акситиниба два раза в день, либо 20 мг ленватиниба один раз в сутки соответственно. В этой популяции пациентов наиболее частыми нежелательными явлениями были диарея (58%), повышение артериального давления (54%), гипотиреоз (46%), усталость (41%), снижение аппетита (40%), тошнота (40%), артралгия (30%), рвота (28%), снижение веса (28%), дисфония (28%), боль в животе (28%), протеинурия (27%), синдром ладонно-подошвенной эритродизестезии (26%), сыпь (26%), стоматит (25%), запор (25%), скелетно-мышечная боль (23%), головная боль (23%) и кашель (21%). Частота

возникновения нежелательных реакций 3-5 степени тяжести у пациентов с ПКР составила 80% при применении пембролизумаба в комбинации с акситинибом или ленватинибом и 71% при монотерапии сунитинибом. Частота возникновения нежелательных реакций 3-5 степени тяжести у пациентов с раком эндометрия составила 89 % при применении пембролизумаба в комбинации с ленватинибом и 73 % при применении только химиотерапии.

### **Табличное резюме 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 пембролизумаба, перечислены в Таблице 2. 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. Нежелательные реакции, возникающие при применении только пембролизумаба или компонентов комбини-

рованной терапии, принимаемых по отдельности, могут возникать при их совместном применении, даже если в клинических исследованиях комбинированной терапии о данных реакциях сообщалось. Для дополнительной информации по безопасности при применении пембролизумаба в комбинированной терапии ознакомьтесь с инструкциями по применению соответствующих компонентов комбинированной терапии.

**Таблица 2. Нежелательные реакции у пациентов, получавших терапию пембролизумабом\***

<b>Монотерапия</b>		<b>В комбинации с химиотерапией</b>	<b>В комбинации с акситинибом или ленватинибом</b>
<b>Инфекции и инвазии</b>			
Очень частые			инфекции мочевыводящих путей
Частые	пневмония	пневмония	пневмония
<b>Нарушения со стороны крови и лимфатической системы</b>			
Очень частые	анемия	нейтропения, анемия, тромбоцитопения, лейкопения	анемия
Частые	тромбоцитопения, нейтропения, лимфопения	фебрильная нейтропения, лимфопения	нейтропения, тромбоцитопения, лимфопения, лейкопения
Нечастые	лейкопения, иммунная тромбоцитопения, эозинофилия	эозинофилия	эозинофилия
Редкие	гемолитическая анемия, истинная эритроцитарная аплазия, гемофагоцитарный лимфогистиоцитоз	гемолитическая анемия, иммунная тромбоцитопения	

	<b>Монотерапия</b>	<b>В комбинации с химиотерапией</b>	<b>В комбинации с акситинибом или ленватинибом</b>
<b>Нарушения со стороны иммунной системы</b>			
Частые	инфузионная реакция <sup>а</sup>	инфузионная реакция <sup>а</sup>	инфузионная реакция <sup>а</sup>
Нечастые	саркоидоз		
Редкие		саркоидоз	
Неизвестно	отторжение трансплантата солидного органа		
<b>Эндокринные нарушения</b>			
Очень частые	гипотиреоз <sup>б</sup>	гипотиреоз <sup>б</sup>	гипотиреоз
Частые	гипертиреоз,	надпочечниковая недостаточность <sup>с</sup> , тиреоидит <sup>д</sup> , гипертиреоз <sup>е</sup>	надпочечниковая недостаточность <sup>с</sup> , гипертиреоз, тиреоидит <sup>д</sup>
Нечастые	надпочечниковая недостаточность <sup>с</sup> , гипофизит <sup>ф</sup> тиреоидит <sup>д</sup>	гипофизит <sup>ф</sup>	гипофизит <sup>ф</sup>
Редкие	гипопаратиреоз	гипопаратиреоз	гипопаратиреоз

Монотерапия		В комбинации с химиотерапией	В комбинации с акситинибом или ленватинибом
<b>Нарушения метаболизма и питания</b>			
Очень частые	снижение аппетита	гипокалиемия, снижение аппетита	снижение аппетита
Частые	гипонатриемия, гипокалиемия, гипокальциемия	гипонатриемия, гипокальциемия	гипонатриемия, гипокалиемия, гипокальциемия
Нечастые	сахарный диабет 1 типа <sup>g</sup>	сахарный диабет 1 типа <sup>g</sup>	сахарный диабет 1 типа <sup>g</sup>
<b>Психические расстройства</b>			
Очень частые		бессонница	
Частые	бессонница		бессонница
<b>Нарушения со стороны нервной системы</b>			
Очень частые	головная боль	периферическая нейропатия, головная боль, головокружение	головная боль, дисгевзия
Частые	головокружение, периферическая нейропатия, летаргия, дисгевзия	летаргия	головокружение, периферическая нейропатия, летаргия
Нечастые	миастенический синдром <sup>h</sup> , эпилепсия	энцефалит <sup>i</sup> , эпилепсия	миастенический синдром <sup>h</sup> , энцефалит <sup>i</sup>

	<b>Монотерапия</b>	<b>В комбинации с химиотерапией</b>	<b>В комбинации с акситинибом или ленватинибом</b>
Редкие	синдром Гийена-Барре <sup>i</sup> , энцефалит <sup>i</sup> , миелит <sup>k</sup> , менингит (асептический) <sup>l</sup> , неврит зрительного нерва	синдром Гийена-Барре <sup>i</sup> миастенический синдром	неврит зрительного нерва
<b>Нарушения со стороны органа зрения</b>			
Частые	сухой глаз	сухой глаз	сухой глаз
Нечастые	uveит <sup>m</sup>		uveит <sup>m</sup>
Редкие	синдром Фогта-Коянаги-Харада	uveит <sup>m</sup>	синдром Фогта-Коянаги-Харада
<b>Нарушения со стороны сердца</b>			
Частые	аритмия <sup>†</sup> (включая фибрилляцию предсердий)	аритмия <sup>†</sup> (включая фибрилляцию предсердий)	аритмия <sup>†</sup> (включая фибрилляцию предсердий)
Нечастые	миокардит, перикардиальный выпот, перикардит	миокардит <sup>n</sup> , перикардиальный выпот, перикардит	миокардит, перикардиальный выпот
<b>Нарушения со стороны сосудов</b>			
Очень частые			гипертензия
Частые	гипертензия	гипертензия	

<b>Моноterapia</b>		<b>В комбинации с химиотерапией</b>	<b>В комбинации с акситинибом или ленватинибом</b>
Нечастые		васкулит <sup>o</sup>	васкулит <sup>o</sup>
Редкие	васкулит <sup>o</sup>		
<b>Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения</b>			
Очень частые	одышка, кашель	одышка, кашель	одышка, кашель, дисфония
Частые	пневмонит <sup>p</sup>	пневмонит <sup>p</sup>	пневмонит <sup>p</sup>
<b>Желудочно-кишечные нарушения</b>			
Очень частые	диарея, боль в животе <sup>q</sup> , тошнота, рвота, запор	тошнота, диарея, рвота, боль в животе <sup>q</sup> , запор	диарея, боль в животе <sup>q</sup> , тошнота, рвота, запор
Частые	колит <sup>r</sup> , сухость во рту	колит <sup>r</sup> , гастрит, сухость во рту	колит <sup>r</sup> , панкреатит, гастрит, сухость во рту
Нечастые	панкреатит <sup>s</sup> , гастрит, изъязвление стенки желудочно-кишечного тракта <sup>t</sup>	панкреатит <sup>s</sup> , изъязвление стенки желудочно-кишечного тракта <sup>t</sup>	изъязвление стенки желудочно-кишечного тракта <sup>t</sup>
Редкие	перфорация тонкого кишечника	перфорация тонкого кишечника	перфорация тонкого кишечника
<b>Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей</b>			
Частые	гепатит <sup>u</sup>	гепатит <sup>u</sup>	гепатит <sup>u</sup>

	<b>Монотерапия</b>	<b>В комбинации с химиотерапией</b>	<b>В комбинации с акситинибом или ленватинибом</b>
Редкие	склерозирующий холангит	склерозирующий холангит <sup>v</sup>	
<b>Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей</b>			
Очень частые	зуд <sup>w</sup> , сыпь <sup>x</sup>	алопеция, сыпь <sup>x</sup> , зуд <sup>w</sup>	сыпь <sup>x</sup> , зуд <sup>w</sup>
Частые	тяжелые кожные реакции <sup>y</sup> , эритема, дерматит, сухость кожи, витилиго <sup>z</sup> , экзема, алопеция, акнеформный дерматит	тяжелые кожные реакции <sup>y</sup> , эритема, акнеформный дерматит, дерматит, сухость кожи, экзема	тяжелые кожные реакции <sup>y</sup> , дерматит, сухость кожи, эритема, акнеформный дерматит, алопеция
Нечастые	псориаз, лихеноидный кератоз <sup>aa</sup> , папула, изменения цвета волос	псориаз, лихеноидный кератоз <sup>aa</sup> , витилиго <sup>y</sup> , папула	экзема, лихеноидный кератоз <sup>aa</sup> , псориаз, витилиго <sup>z</sup> , папула, изменения цвета волос
Редкие	синдром Стивенса-Джонсона, узловая эритема, токсический эпидермальный некролиз	синдром Стивенса-Джонсона, узловатая эритема, изменения цвета волос	токсический эпидермальный некролиз, синдром Стивенса-Джонсона
<b>Нарушения со стороны мышечной, скелетной и соединительной ткани</b>			
Очень частые	скелетно-мышечная боль <sup>bb</sup> , артралгия	артралгия, скелетно-мышечная боль <sup>bb</sup> , миозит <sup>cc</sup>	артралгия, скелетно-мышечная боль <sup>bb</sup> , миозит <sup>cc</sup> , боль в конечности
Частые	миозит <sup>cc</sup> , боль в конечности, артрит <sup>dd</sup>	боль в конечности, артрит <sup>dd</sup>	артрит <sup>dd</sup>

	<b>Монотерапия</b>	<b>В комбинации с химиотерапией</b>	<b>В комбинации с акситинибом или ленватинибом</b>
Нечастые	теносиновит <sup>ee</sup>	теносиновит <sup>ee</sup>	теносиновит <sup>ee</sup>
Редкие	Синдром Шегрена	Синдром Шегрена	Синдром Шегрена
<b>Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей</b>			
Частые		острое повреждение почек	нефрит <sup>ff</sup>
Нечастые	нефрит <sup>ff</sup>	нефрит <sup>ff</sup> , неинфекционный цистит	
Редкие	неинфекционный цистит		неинфекционный цистит
<b>Общие нарушения и реакции в месте введения</b>			
Очень частые	усталость, астения, отек <sup>gg</sup> , пирексия	усталость, астения, пирексия, отек <sup>gg</sup>	усталость, астения, отек <sup>gg</sup> , пирексия
Частые	гриппоподобное заболевание, озноб	гриппоподобное заболевание, озноб	гриппоподобное заболевание, озноб
<b>Лабораторные и инструментальные данные</b>			
Очень частые		повышение уровня АЛТ, повышение уровня АСТ	повышение уровня липазы, повышение уровня АЛТ, повышение уровня АСТ, повышение уровня креатинина в крови

	<b>Монотерапия</b>	<b>В комбинации с химиотерапией</b>	<b>В комбинации с акситинибом или ленватинибом</b>
Частые	повышение уровня АЛТ, повышение уровня АСТ, повышение уровня щелочной фосфатазы в крови, повышение концентрации билирубина в крови, повышение уровня креатинина в крови, гиперкальциемия,	повышение уровня креатинина в крови, повышение уровня щелочной фосфатазы в крови, гиперкальциемия, повышение уровня билирубина в крови	повышение уровня амилазы, повышение уровня билирубина в крови, повышение уровня щелочной фосфатазы в крови, гиперкальциемия
Нечастые	повышение уровня амилазы	повышение уровня 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 тахиаритмии.

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

<sup>a</sup> инфузионные реакции (гиперчувствительность к лекарственному препарату, анафилактическая реакция, анафилактоидная реакция, гиперчувствительность, инфузионная реакция гипер-

чувствительности, синдром высвобождения цитокинов и сывороточная болезнь);

<sup>b</sup> гипотиреоз (микседема и иммуноопосредованный гипотиреоз);

<sup>c</sup> надпочечниковая недостаточность (болезнь Аддисона, острая недостаточность коры надпочечников, вторичная недостаточность коры надпочечников);

<sup>d</sup> тиреоидит (аутоиммунный тиреоидит, заболевание щитовидной железы и острый тиреоидит);

<sup>e</sup> гипертиреоз (Базедова болезнь);

<sup>f</sup> гипофизит (гипопитуитаризм, лимфоцитарный гипофизит);

<sup>g</sup> сахарный диабет 1 типа (диабетический кетоацидоз);

<sup>h</sup> миастенический синдром (миастения гравис, включая обострение);

<sup>i</sup> энцефалит (аутоиммунный энцефалит, неинфекционный энцефалит);

<sup>j</sup> синдром Гийена-Байера (аксональная нейропатия и демиелинизирующая полинейропатия);

<sup>k</sup> миелит (включая поперечный миелит);

<sup>l</sup> менингит асептический (менингит, менингит неинфекционный);

<sup>m</sup> увеит (хориоретинит, воспаление радужной оболочки глаза и иридоциклит);

<sup>n</sup> миокардит (аутоиммунный миокардит);

<sup>o</sup> васкулит (васкулит ЦНС, аортит, гигантоклеточный артериит);

<sup>p</sup> пневмонит (интерстициальное заболевание легких, организующая пневмония, иммуноопосредованный пневмонит и иммуноопосредованное легочное заболевание);

<sup>q</sup> боль в животе (дискомфорт в животе, боль в верхних отделах живота, боль в нижних отделах живота);

<sup>r</sup> колит (колит микроскопический, энтероколит, геморрагический энтероколит, аутоиммунный колит и иммуноопосредованный энтероколит);

<sup>s</sup> панкреатит (аутоиммунный панкреатит, острый панкреатит и иммуноопосредованный панкреатит);

<sup>t</sup> изъязвление стенки желудочно-кишечного тракта (язва желудка и дуоденальная язва);

<sup>u</sup> гепатит (аутоиммунный гепатит, иммуноопосредованный гепатит, медикаментозное повреждение печени и острый гепатит);

<sup>v</sup> склерозирующий холангит (иммуноопосредованный холангит);

<sup>w</sup> сыпь (эритематозная сыпь, фолликулярная сыпь, макулезная сыпь, сыпь макулопапулезная, папулезная сыпь, зудящая сыпь, везикулярная сыпь и сыпь в области гениталий);

<sup>x</sup> зуд (крапивница, папулезная крапивница и зуд генитальный);

<sup>y</sup> тяжелые кожные реакции (эксфолиативная сыпь, пузырчатка и любое из следующих явлений  $\geq 3$  степени тяжести: буллезный дерматит, эксфолиативный дерматит, генерализованный эксфолиативный дерматит, мультиформная эритема, эксфолиативная сыпь, лишай красный плоский, красный плоский лишай ротовой полости, пемфигоид, зуд, зуд генитальный, сыпь, эритематозная сыпь, сыпь макулопапулезная, зудящая сыпь, пустулезная сыпь, некроз кожи и токсические высыпания на коже );

<sup>z</sup> витилиго (депигментация кожи, гипопигментация кожи и гипопигментация век);

<sup>aa</sup> лихеноидный кератоз (лишай красный плоский и лишай склеротический);

<sup>bb</sup> скелетно-мышечная боль (скелетно-мышечный дискомфорт, боль в спине, скелетно-мышечная скованность, боль в мышцах и костях грудной клетки и кривошея);

<sup>cc</sup> миозит (миалгия, миопатия, некротизирующий миозит, полимиалгия ревматическая и рабдомиолиз);

<sup>dd</sup> артрит (отек суставов, полиартрит и суставной выпот);

<sup>ee</sup> теносиновит (тендинит, синовит и боль в сухожилиях);

<sup>ff</sup> нефрит (аутоиммунный нефрит, тубулоинтерстициальный нефрит и почечная недостаточность, острая почечная недостаточность или острое повреждение почек с признаками нефрита, нефротический синдром, гломерулонефрит и мембранозный гломерулонефрит);

<sup>gg</sup> 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, получавших пембролизумаб в клинических исследованиях в четырех режимах дозирования (2 мг/кг массы тела каждые 3 недели, 10 мг/кг массы тела каждые 2 или 3 недели или 200 мг каждые 3 недели). Рекомендации по ведению пациентов с указанными нежелательными реакциями описаны в разделе 4.4.

Иммуноопосредованные нежелательные реакции (см. раздел 4.4)

### Иммуноопосредованный пневмонит

У 324 (4,2%) пациентов, получавших пембролизумаб, развился пневмонит, в том числе 2, 3, 4 или 5 степени тяжести у 143 (1,9%), 81 (1,1%), 19 (0,2%) и 9 (0,1%) пациентов соответственно. Медиана времени до начала развития пневмонита составила 3,9 месяца (диапазон от 2 дней до 27,2 месяца). Медиана продолжительности составила 2,0 месяца (диапазон от 1 до 51,0+ 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 (3,9%). Прекращение терапии пембролизумабом

в связи с пневмонитом потребовалось у 131 (1,7%) пациентов. Пневмонит разрешился у 190 пациентов, в 6 случаях наблюдались осложнения.

У пациентов с НМРЛ развился пневмонит в 160 (5,7%) случаях, в том числе 2, 3, 4 или 5 степени тяжести у 62 (2,2%), 47 (1,7%), 14 (0,5%) и 10 (0,4%) пациентов соответственно. У пациентов с НМРЛ, которым проводили лучевую терапию в анамнезе, пневмонит развился в 8,9% случаев. У пациентов с КЛХ частота развития пневмонита (все степени тяжести) была в диапазоне от 5,2% до 10,8% в исследованиях у пациентов с КЛХ KEYNOTE-087 (n=210), и KEYNOTE-204 (n=148) соответственно.

### Иммуноопосредованный колит

У 158 (2,1%) пациентов, получивших пембролизумаб, развился колит, в том числе 2, 3 или 4 степени тяжести у 40 (0,6%), 82 (1,1%) и 6 (0,1%) пациентов соответственно. Медиана времени до начала развития колита составила 4,3 месяца (диапазон от 2 дней до 24,3 месяца). Медиана продолжительности составила 1,1 месяца (диапазон от 1 дня до 45,2 месяца). Прекращение терапии пембролизумабом в связи с колитом потребовалось у 48 (0,6%) пациентов. Колит разрешился у 130 пациентов, в 2 случаях наблюдались осложнения. У пациентов с КРР, получавших пембролизумаб в качестве монотерапии (n=153), частота развития колита составила 6,5%

(все степени тяжести) с 2,0% 3 степени тяжести и 1,3% 4 степени тяжести.

#### Иммуноопосредованный гепатит

У 80 (1,0%) пациентов, получивших пембролизумаб, развился гепатит, в том числе 2, 3 или 4 степени тяжести у 12 (0,2%), 55 (0,7%) и 8 (0,1%) пациентов соответственно. Медиана времени до начала развития гепатита составила 3,5 месяца (диапазон от 8 дней до 26,3 месяца). Медиана продолжительности составила 1,3 месяца (диапазон от 1 дня до 29,0+ месяца). Прекращение терапии пембролизумабом в связи с гепатитом потребовалось у 37 (0,5%) пациентов. Гепатит разрешился у 60 пациентов.

#### Иммуноопосредованный нефрит

У 37 (0,5%) пациентов, получивших пембролизумаб в качестве монотерапии, развился нефрит, в том числе, 2, 3 или 4 степени тяжести у 11 (0,1%), 19 (0,2%) и 2 (<0,1%) пациентов соответственно. Медиана времени до начала развития нефрита составила 4,2 месяца (диапазон от 12 дней до 21,4 месяца). Медиана продолжительности составила 3,3 месяца (диапазон от 6 дней до 28,2 месяца). Прекращение терапии пембролизумабом в связи с нефритом потребовалось у 17 (0,2%) пациентов. Нефрит разрешился у 20 пациентов, в 5 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 74 (1,0%) пациентов, получивших пембролизумаб, развилась недостаточность функции надпочечников, в том числе 2, 3 или 4 степени тяжести у 34 (0,4%), 31 (0,4%) и 4 (0,1%) пациентов соответственно. Медиана времени до начала развития недостаточности функции надпочечников составила 5,4 месяца (диапазон от 1 дня до 23,7 месяца). Медиана продолжительности не была достигнута (диапазон от 3 дней до 40,1+ месяца). Прекращение терапии пембролизумабом в связи с недостаточностью функции надпочечников потребовалось у 5 (0,1%) пациентов. Недостаточность функции надпочечников разрешилось у 13 пациентов, в 11 случаях наблюдались осложнения.

У 52 (0,7%) пациентов, получивших пембролизумаб, развился гипофизит, в том числе 2, 3 или 4 степени тяжести у 23 (0,3%), 24 (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

сти составила 3,6 месяца (диапазон от 3 дней до 48,1+месяца). Прекращение терапии пембролизумабом в связи с гипофизитом потребовалось у 13 (0,2%) пациентов. Недостаточность функции надпочечников разрешилась у 28 пациентов, гипофизит разрешился у 15 пациентов, в 8 случаях наблюдались осложнения.

У 394 (5,2%) пациентов, получивших пембролизумаб, развился гипертиреоз, в том числе 2 или 3 степени тяжести у 108 (1,4%) и 9 (0,1%) пациентов соответственно. Медиана времени до начала развития гипертиреоза составила 1,4 месяца (диапазон от 1 дня до 23,2 месяца). Медиана продолжительности составила 1,6 месяца (диапазон от 4 дней до 43,1+месяца). Прекращение терапии пембролизумабом в связи с гипертиреозом потребовалось у 4 (< 0,1%) пациентов. Гипертиреоз разрешился у 315 (79,9%) пациента, в 11 случаях наблюдались осложнения. В адъювантном исследовании пациентов с резецированным ПКР, получавших пембролизумаб в качестве монотерапии (n=1480), частота развития гипертиреоза составила 10,9%, большинство из которых имели 1 или 2 степень тяжести.

У 939 (12,3%) пациентов, получивших пембролизумаб, развился гипотиреоз, в том числе 2 или 3 степени тяжести у 687 (9,0%) и 8 (0,1%) пациентов соответственно. Медиана времени до начала разви-

тия гипотиреоза составила 3,4 месяца (диапазон от 1 дня до 25,9 месяца). Медиана продолжительности не была достигнута (диапазон от 2 дней до 63,0+месяца). Прекращение терапии пембролизумабом в связи с гипотиреозом потребовалось у 6 пациентов (<0,1%). Гипотиреоз разрешился у 200 (21,3%) пациентов, в 16 случаях наблюдались осложнения. У пациентов с КЛХ (n=389) частота развития гипотиреоза составила 17%, все случаи были 1 и 2 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. В адъювантном исследовании пациентов с резецированным ПКР, получавших пембролизумаб в качестве монотерапии (n=1480), частота развития гипотиреоза составила 17,7%, большинство из которых имели 1 или 2 степень тяжести.

#### Иммуноопосредованные кожные нежелательные реакции

У 130 (1,7%) пациентов, получивших пембролизумаб, развились иммуноопосредованные тяжелые

кожные реакции, в том числе 2, 3, 4 или 5 степени тяжести у 11 (0,2%), 103 (1,3%), 1 (<0,1%) и 1 (<0,1%) пациентов соответственно. Медиана времени до начала развития тяжелых кожных реакций составила 3,0 месяца (диапазон от 2 дней до 25,5 месяца). Медиана продолжительности составила 1,9 месяца (диапазон от 1 дня до 47,1+ месяца). Прекращение терапии пембролизумабом в связи с тяжелыми кожными реакциями потребовалось у 18 (0,2%) пациентов. Тяжелые кожные реакции разрешились у 93 пациентов, в 2 случае наблюдались осложнения.

Наблюдались редкие случаи синдрома Стивенса-Джонсона и токсического эпидермального некролиза, некоторые из них с летальным исходом (см. раздел 4.2 и 4.4).

### Осложнения аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток при КЛХ

Из 14 пациентов в KEYNOTE-013, которым была выполнена аллогенная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток после лечения пембролизумабом, у 6 пациентов сообщалась острая реакция «трансплантат против хозяина» и 1 пациента хроническая реакция «трансплантат против хозяина», ни одна из них не привела к летальному исходу. У 2 пациентов развился облитерирующий эндофлебит печеночных вен, в одном случае с летальным исходом. У 1 пациента развился синдром прижив-

ления после трансплантации. Из 32 пациентов в KEYNOTE-087, которым была выполнена аллогенная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток после лечения пембролизумабом, у 16 пациентов сообщалась острая реакция «трансплантат против хозяина» и 7 пациентов хроническая реакция «трансплантат против хозяина», в двух случаях с летальным исходом. Ни одного пациента не наблюдался облитерирующий эндофлебит печеночных вен. Ни у одного пациента не наблюдался синдром приживления после трансплантации.

Из 14 пациентов в KEYNOTE-204, которым была выполнена аллогенная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток после лечения пембролизумабом, у 8 пациентов сообщалась острая реакция «трансплантат против хозяина» и 3 пациентов хроническая реакция «трансплантат против хозяина», ни одна из них не привела к летальному исходу. Ни одного пациента не наблюдался облитерирующий эндофлебит печеночных вен. У 1 пациента развился синдром приживления после трансплантации.

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

В клиническом исследовании у ранее нелеченных 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 $\geq$ 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 9,4%, снижение концентрации натрия 7,4%, снижение концентрации гемоглобина 5,8%, снижение

концентрации фосфатов 5,3%, увеличение концентрации глюкозы 5,3%, повышение активности АСТ 3,3%, повышение активности АЛТ 3,1%, повышение активности щелочной фосфатазы 2,6%, снижение концентрации калия 2,3%, снижение числа нейтрофилов 1,9%, снижение числа тромбоцитов 1,8%, повышение концентрации кальция 1,8%, повышение концентрации билирубина 1,7%, снижение концентрации кальция 1,5%, снижение концентрации альбумина 1,4%, повышение концентрации креатинина 1,3%, снижение концентрации глюкозы 1,2%, снижение числа лейкоцитов 0,8%, повышение концентрации магния 0,7%, повышение концентрации натрия 0,5%, снижение концентрации гемоглобина 0,4%, снижение концентрации магния 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 44,0%, снижение числа лейкоцитов 29,4%, снижение числа лимфоцитов 22,1%, снижение концентрации гемоглобина 22,1%, снижение числа тромбоцитов 13,2%, снижение концентрации натрия 11,0%, снижение концентрации фосфатов 7,7%, повышение активности АЛТ 6,8%, снижение концентрации калия 6,1%, повышение концентрации глюкозы 6,1%, повышение активности АСТ 5,6%,

снижение концентрации кальция 3,5%, повышение концентрации калия 3,2%, повышение концентрации креатинина 2,9%, снижение концентрации альбумина 2,2%, повышение активности щелочной фосфатазы 2,1%, повышение концентрации билирубина 2,0%, повышение концентрации кальция 2,0%, повышение протромбинового времени 1,3%, снижение концентрации глюкозы 1,2% и повышение концентрации натрия 0,5%.

Среди пациентов, получавших пембролизумаб в комбинации с акситинибом или ленватинибом, доля пациентов, у которых наблюдалось отклонение лабораторных показателей от исходных значений до 3 или 4 степени тяжести, составил: повышение активности липазы 23,0% (не измерялось у пациентов, получавших пембролизумаб и акситиниб), снижение числа лимфоцитов 12,0%, снижение концентрации натрия 11,4%, повышение активности амилазы 11,2%, повышение концентрации триглицеридов 11,2%, повышение активности АЛТ 10,4%, повышение активности АСТ 8,9%, снижение числа лимфоцитов 10,8%, повышение концентрации глюкозы 7,8%, снижение концентрации фосфора 7,3%, снижение концентрации фосфатов 6,8%, снижение концентрации калия 6,1%, повышение концентрации калия 5,1%, повышение концентрации холестерина 4,5%, повышение концентрации креатинина 4,4%, снижение концентрации гемоглобина 4,2%, сни-

жение концентрации магния 4,0%, снижение числа нейтрофилов 3,5%, повышение активности щелочной фосфатазы 3,1%, снижение числа тромбоцитов 3,0%, повышение концентрации билирубина 2,8%, снижение концентрации кальция 2,2%, снижение числа лейкоцитов 1,7%, повышение концентрации магния 1,6%, повышение МНО 1,5%, снижение концентрации глюкозы 1,4%, снижение концентрации альбумина 1,2%, повышение концентрации кальция 1,2%, повышение концентрации натрия 0,4%, повышение концентрации гемоглобина 0,1%.

#### Иммуногенность

У 36 (1,8%) из 2034 подлежащих оценке пациентов, получавших лечение пембролизумабом в клинических исследованиях в дозах 2 мг/кг массы тела каждые 3 недели, 200 мг каждые 3 недели или 10 мг/кг массы тела каждые 2 или 3 недели в качестве монотерапии, 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 массы тела каждые 3 недели оценивалась в исследовании I/II фазы KEYNOTE-051 у 161 пациентов детского возраста в возрасте от 9 месяцев до 17 лет с распространенной меланомой, лимфомой или распространенными, рецидивирующими или рефрактерными солидными опухолями с положительной экспрессией PD-L1. Популяция с кЛХ (n=22) включала пациентов в возрасте от 11 до 17 лет. 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 пирексия (33%), рвота (30%), головная боль (26%), боль в животе (22%), анемия (21%), кашель (21%) и запор (20%). Большинство сообщенных нежелательных реакций при применении в качестве монотерапии были 1 или 2 степени тяжести. У 76 (47,2%) пациентов была одна или больше нежелательных реакций 3-5 степени тяжести, из которых у 5 (3,1%) пациентов была одна или больше нежелательных реакций, которые привели к летальному исходу. Частота приведена на основании всех зарегистрированных нежелательных реакций независимо от оценки исследователем причинно-следственной связи. Данные о безопас-

ности при длительном применении пембролизумаба у подростков со стадиями IIB, IIC и III меланомы при применении пембролизумаба в качестве адъювантной терапии на текущий момент отсутствуют.

#### Сообщение о предполагаемых нежелательных реакциях

Важно сообщать о подозреваемых нежелательных реакциях после регистрации лекарственного препарата с целью обеспечения непрерывного мониторинга безопасности и соотношения «польза – риск» лекарственного препарата. Медицинским работникам рекомендуется сообщать о любых подозреваемых нежелательных реакциях лекарственного препарата через национальную систему сообщения о нежелательных реакциях Республики Беларусь в Республиканское унитарное предприятие «Центр экспертиз и испытаний в здравоохранении» по адресу <http://www.rceth.by>

Сообщения о нежелательных реакциях могут быть направлены:

в УП «Центр экспертиз и испытаний в здравоохранении»: с использованием формы извещений о нежелательных реакциях на сайте [www.rceth.by](http://www.rceth.by), по электронной почте [rcip@rceth.by](mailto:rcip@rceth.by) или по адресу 220037 г. Минск, Товарищеский пер. 2а, тел/факс 242-00-29.

## 4.9. ПЕРЕДОЗИРОВКА

### **Симптомы**

Информация о передозировке пембролизумабом отсутствует.

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

## 5. ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

### 5.1. ФАРМАКОДИНАМИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

Фармакотерапевтическая группа: Моноклональные антитела и конъюгаты моноклональных антител. PD-1/PDL-1 (ингибиторы белка программируемой клеточной смерти 1/лиганд рецептора программируемой клеточной смерти 1).

Код АТХ: L01FF02

### **Механизм действия**

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 149кДа.

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.

Антиангиогенный эффект ленватиниба (мультики-нальный ингибитор) в комбинации с реактивацией противоопухолевого эффекта пембролизумаба (анти-PD-1) приводит к большей активации Т-клеток в микроокружении опухоли, что помогает преодолеть первичную и приобретенную устойчивость к иммунотерапии и может улучшить ответ опухоли по

сравнению с терапией только одним из действующих веществ.

В доклинических моделях на мышах ингибиторы PD-1 в комбинации с мультикиназными ингибиторами продемонстрировали повышенную противоопухолевую активность по сравнению с терапией только одним из действующих веществ.

### **Фармакодинамические эффекты**

На основании данных моделирования зависимости доза/экспозиция, проведенного для оценки эффективности и безопасности пембролизумаба, отсутствуют клинически значимые различия в эффективности и безопасности между режимами дозирования 200 мг или 2 мг/кг каждые 3 недели или 400 мг каждые 6 недель.

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.

## **5.2. ФАРМАКОКИНЕТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА**

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.

### **Абсорбция**

Препарат Пемброриа 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.

### **Биотрансформация**

Пембролизумаб подвергается катаболизму не-

специфичными путями, метаболизм не влияет на его клиренс.

## Элиминация

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<sub>1/2</sub>) 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<sub>max</sub>), минимальная концентрация перед введением следующей дозы (C<sub>min</sub>) и площадь под кривой «концентрация-время» в равновесном состоянии (AUC<sub>0-∞</sub>) 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 фак-

торы 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 ( $60 \leq \text{скорость клубочковой фильтрации (СКФ)} < 90$  мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>) или умеренной ( $30 \leq \text{СКФ} < 60$  мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>) почечной недостаточностью в сравнении с пациентами с нормальной функцией почек ( $\text{СКФ} \geq 90$  мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>). 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 недоста-

точностью ( $15 \leq \text{СКФ} < 30$  мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>) исследования по применению пембролизумаба не проводили (см. раздел 4.2).

### **Печеночная недостаточность**

Влияние нарушения функции печени на клиренс пембролизумаба оценивали при популяционном фармакокинетическом анализе у пациентов с легкой и умеренной печеночной недостаточностью (по критериям печеночной дисфункции Национального института онкологии США) при сравнении с пациентами с нормальной функцией печени. Не обнаружено клинически значимых различий в клиренсе пембролизумаба между пациентами с легкой или умеренной печеночной недостаточностью и с нормальной функцией печени. У пациентов с тяжелой печеночной недостаточностью исследования по применению пембролизумаба не проводили (см. раздел 4.2).

## **6. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА**

### **6.1. ПЕРЕЧЕНЬ ВСПОМОГАТЕЛЬНЫХ ВЕЩЕСТВ**

Трегалозы дигидрат

Глицин

Полоксамер 188

Гистидина гидрохлорид моногидрат

Гистидин

Вода для инъекций

### **6.2. НЕСОВМЕСТИМОСТЬ**

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

### **6.3. СРОК ГОДНОСТИ**

#### **Невскрытый флакон**

2 года

### После разведения

Не замораживать. Препарат не содержит консервантов. Разведенный препарат должен быть использован немедленно. В случае, если разведенный раствор препарата Пемброриа не используется непосредственно после приготовления, его допускается хранить при комнатной температуре суммарно в течение до 24 часов. Разведенный раствор допускается хранить в холодильнике при температуре от 2 до 8 °С, 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.

### 6.4. ОСОБЫЕ МЕРЫ ПРЕДОСТОРОЖНОСТИ ПРИ ХРАНЕНИИ

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

Не замораживать.

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

### 6.5. ХАРАКТЕР И СОДЕРЖАНИЕ ПЕРВИЧНОЙ УПАКОВКИ (И СПЕЦИАЛЬНОЕ ОБОРУДОВАНИЕ ДЛЯ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ, ВВЕДЕНИЯ ИЛИ ИМПЛАНТАЦИИ)

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

По 4 мл препарата помещают во флаконы из бесцветного нейтрального стекла I гидrolитического класса, укупоренные бромбутиловыми резиновыми пробками со фторполимерным покрытием, с обкаткой алюминиевыми колпачками с пластиковыми крышками типа «flip-off». На каждый флакон наклеивают самоклеящуюся этикетку.

По 1 флакону с листком-вкладышем помещают в пачки из картона, или по 1 флакону в контурной ячейковой упаковке из ПВХ пленки с листком-вкладышем в пачки из картона.

Допускается наклеивание этикетки контроля первого вскрытия на пачку из картона.

## 6.6 ОСОБЫЕ МЕРЫ ПРЕДОСТОРОЖНОСТИ ПРИ УНИЧТОЖЕНИИ ИСПОЛЬЗОВАННОГО ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА ИЛИ ОТХОДОВ, ПОЛУЧЕННЫХ ПОСЛЕ ПРИМЕНЕНИЯ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА, И ДРУГИЕ МАНИПУЛЯЦИИ С ПРЕПАРАТОМ.

### **Инструкция по приготовлению и введению раствора для инфузий**

#### **Приготовление и введение**

- Флакон с лекарственным препаратом необходимо хранить в защищенном от света месте. Не замораживать.
- Необходимо довести температуру флакона с препаратом Пемброриа до комнатной температуры. Не нагревайте флакон на открытом огне или водяной бане.
- Флакон с препаратом до разведения может находиться вне холодильника (при температуре не более 25 °С) в течение 24 часов.
- Лекарственные препараты для парентерального введения перед применением должны проверяться визуально на наличие посторонних частиц и изменение цвета раствора. Препарат Пемброриа до разведения представляет со-

бой прозрачный или опалесцирующий раствор от бесцветного до светло-коричневого цвета. В случае наличия посторонних частиц флакон с препаратом использовать нельзя. После разведения раствор может содержать полупрозрачные или белые белковые частицы.

- Необходимо набрать требуемый объем (до 4 мл, 100 мг) препарата Пемброриа 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. Перемешать 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 Пемброриа не используется непосредственно после приготовления, его допускается хранить при комнатной температуре суммарно в течение до 24 часов. Разведенный раствор допускается хранить в холодильнике при температуре от 2 до 8 °С, при этом общее время от приготовления разведенного раство-

ра 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.

- Инфузионный раствор вводят внутривенно в течение 30 минут через систему для внутривенного введения с использованием стерильного, апиrogenного, 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 Пемброриа.
- Следует выбросить любое неиспользованное количество препарата, оставшееся во флаконе.

## 7. ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

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

Тел.: +7 (812) 380 49 33, факс: +7 (812) 380 49 34;  
e-mail: biocad@biocad.ru

### 7.1. ПРЕДСТАВИТЕЛЬ ДЕРЖАТЕЛЯ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

Претензии потребителей направлять по адресу:

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

Тел.: +7 (812) 380 49 33, факс: +7 (812) 380 49 34;  
e-mail: biocad@biocad.ru

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

## 8. НОМЕР РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

Регистрационное удостоверение в Республике Беларусь № 11303/24. Выдано 02.02.2024. Действует до 02.02.2029.

## 9. ДАТА ПЕРВИЧНОЙ РЕГИСТРАЦИИ

Дата первой регистрации: 02.02.2024





# Пемброриа

пембролизумаб

**BIOSCAD**  
Biotechnology Company

**Производитель, держатель регистрационного удостоверения препарата Пемброриа в Республике Беларусь: АО «БИОКАД».**

**Адрес: АО «Биокад», Россия, 198515, г. Санкт-Петербург, вн. тер. г. поселок Стрельна, ул. Связи, д. 38, стр. 1, помещ. 89. Тел. +7 (812) 380 49 33, факс. +7 (812) 380 49 34, email: biocad@biocad.ru**

Информация в данном материале носит информационный характер и предназначена для медицинских и фармацевтических работников. Препарат Пемброриа является лекарственным средством.

Имеются противопоказания к применению и побочные реакции. Имеются особенности применения при беременности и в период грудного вскармливания. Информация о степени тяжести симптомов, синдромов или заболеваний, при лечении которых применяется препарат Пемброриа, а также о продолжительности приема препарата, размещена в общей характеристике лекарственного препарата.

 **MOSTMED**  
ВЫБРАЙ ЛУЧШЕЕ

**Организация-партнер, отвечающая за создание/адаптацию/ переработку рекламной и маркетинговой информации в материалах о препарате Пемброриа на территории РБ: ООО «Мостмед»:**

Республика Беларусь, 220005, г. Минск, проспект Независимости, 32А-3 пом. 75. Тел.: +375 17 224-32-07.  
Факс: +375 17 397 04 20.  
email: office@mostmed.by

## ПРЕПАРАТ ПЕМБРОРИА ЯВЛЯЕТСЯ ЛЕКАРСТВЕННЫМ СРЕДСТВОМ