

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

ИНСТРУКЦИЯ

ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

КИТРУДА®

концентрат для приготовления раствора для инфузий, 25 мг/мл

Изменение № 2

Дата внесения Изменения «__» ____ 20__ г.

Старая редакция	Новая редакция
ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА Пембролизумаб – это гуманизированное моноклональное антитело, селективно блокирующее взаимодействие между рецептором PD-1 и его лигандами PD-L1 и PD-L2. Пембролизумаб является иммуноглобулином изотипа IgG4 капса с молекулярной массой около 149 кДа. <i>Механизм действия</i> 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.	ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА Пембролизумаб – это гуманизированное моноклональное антитело, селективно блокирующее взаимодействие между рецептором PD-1 и его лигандами PD-L1 и PD-L2. Пембролизумаб является иммуноглобулином изотипа IgG4 капса с молекулярной массой около 149 кДа. <i>Механизм действия</i> 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.	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 (мультикиназный 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.	Антиангиогенный эффект ленватиниба (мультикиназный 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.
Фармакодинамика На основании данных моделирования зависимости доза/экспозиция, проведенного для оценки эффективности и безопасности пембролизумаба, отсутствуют клинически значимые различия в эффективности и	Фармакодинамика 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. Фармакокинетика Фармакокинетику пембролизумаба изучали в исследованиях с участием 2993 пациентов с различными видами злокачественных опухолей, получавших препарат в дозировках от 1 до 10 мг/кг каждые 2 недели, от 2 до 10 мг/кг каждые 3 недели или 200 мг каждые 3 недели. Не было обнаружено клинически значимых различий в фармакокинетике пембролизумаба среди изученных показаний. Всасывание Препарат Китруда® вводится внутривенно, поэтому пембролизумаб немедленно и полностью становится биодоступным. Распределение В соответствии с ограниченным внесосудистым распределением, объем распределения пембролизумаба в равновесном состоянии незначительный (примерно 6,0 л; коэффициент вариации (CV: 20%). Как и	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. Фармакокинетика Фармакокинетику пембролизумаба изучали в исследованиях с участием 2993 пациентов с различными видами злокачественных опухолей, получавших препарат в дозировках от 1 до 10 мг/кг каждые 2 недели, от 2 до 10 мг/кг каждые 3 недели или 200 мг каждые 3 недели. Не было обнаружено клинически значимых различий в фармакокинетике пембролизумаба среди изученных показаний. Всасывание Препарат Китруда® вводится внутривенно, поэтому пембролизумаб немедленно и полностью становится биодоступным. Распределение В соответствии с ограниченным внесосудистым распределением, объем распределения пембролизумаба в равновесном состоянии незначительный (примерно 6,0 л; коэффициент вариации (CV: 20%). Как и
--	--

другие антитела, пембролизумаб не связывается с белками плазмы специфичным путем. Метаболизм Пембролизумаб подвергается катаболизму неспецифичными путями, метаболизм не влияет на его клиренс. Выведение Клиренс пембролизумаба (CV%) примерно на 23% ниже (среднее геометрическое 195 мл/сут (40%)) после достижения максимального изменения в равновесном состоянии по сравнению с первой дозой (252 мл/сут (37%)); это снижение клиренса с течением времени не считается клинически значимым. Среднее геометрическое значение (CV%) для конечного периода полувыведения ($T_{1/2}$) составляет 22 дня (32%). При повторном введении каждые 3 недели равновесные концентрации пембролизумаба достигались к 16 неделе, при этом системное накопление было в 2,1 раза выше. Максимальная концентрация (C_{max}), минимальная концентрация перед введением следующей дозы (C_{min}) и площадь под кривой «концентрация-время» в равновесном состоянии (AUC_{ss}) пембролизумаба возрастали пропорционально дозе при введении от 2 до 10 мг/кг каждые 3 недели. Фармакокинетика у особых групп пациентов Влияние различных ковариат на фармакокинетику пембролизумаба оценивали в популяционном фармакокинетическом анализе.	другие антитела, пембролизумаб не связывается с белками плазмы специфичным путем. Метаболизм Пембролизумаб подвергается катаболизму неспецифичными путями, метаболизм не влияет на его клиренс. Выведение Клиренс пембролизумаба (CV%) примерно на 23% ниже (среднее геометрическое 195 мл/сут (40%)) после достижения максимального изменения в равновесном состоянии по сравнению с первой дозой (252 мл/сут (37%)); это снижение клиренса с течением времени не считается клинически значимым. Среднее геометрическое значение (CV%) для конечного периода полувыведения ($T_{1/2}$) составляет 22 дня (32%). При повторном введении каждые 3 недели равновесные концентрации пембролизумаба достигались к 16 неделе, при этом системное накопление было в 2,1 раза выше. Максимальная концентрация (C_{max}), минимальная концентрация перед введением следующей дозы (C_{min}) и площадь под кривой «концентрация-время» в равновесном состоянии (AUC_{ss}) пембролизумаба возрастали пропорционально дозе при введении от 2 до 10 мг/кг каждые 3 недели. Фармакокинетика у особых групп пациентов Влияние различных ковариат на фармакокинетику пембролизумаба
---	--

оценивали в популяционном фармакокинетическом анализе. Следующие факторы не оказывали клинически значимого влияния на клиренс пембролизумаба: возраст (от 15 до 94 лет), пол, раса, легкая или умеренная степень почечной недостаточности, легкая степень печеночной недостаточности, масса опухоли. Взаимосвязь между массой тела и клиренсом подтверждает использование фиксированного режима дозирования или режима дозирования в зависимости от массы тела для обеспечения адекватного и схожего контроля экспозиции. Концентрации пембролизумаба при режиме дозирования в зависимости от массы тела 2 мг/кг каждые 3 недели у пациентов детского возраста (от 2 до 17 лет) сопоставимы с таковыми у взрослых при таком же режиме дозирования.	Следующие факторы не оказывали клинически значимого влияния на клиренс пембролизумаба: возраст (от 15 до 94 лет), пол, раса, почечная недостаточность легкой или средней степени тяжести, печеночная недостаточность легкой или средней степени тяжести, 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.
<i>Почечная недостаточность</i> Влияние почечной недостаточности на клиренс пембролизумаба оценивали при популяционном фармакокинетическом анализе у пациентов с легкой (60≤скорость клубочковой фильтрации (СКФ)<90 мл/мин/1,73 м²) или умеренной (30≤СКФ<60 мл/мин/1,73 м²) почечной недостаточностью в сравнении с пациентами с нормальной функцией почек (СКФ≥90 мл/мин/1,73 м²). Не выявлены клинически значимые различия в клиренсе пембролизумаба между пациентами с легкой или умеренной почечной недостаточностью и с нормальной функцией почек. У пациентов с тяжелой	<i>Почечная недостаточность</i> Влияние почечной недостаточности на клиренс пембролизумаба оценивали при популяционном фармакокинетическом анализе у пациентов с почечной недостаточностью легкой (60≤скорость клубочковой фильтрации (СКФ)<90 мл/мин/1,73 м²) или средней (30≤СКФ<60 мл/мин/1,73 м²) степени тяжести в сравнении с пациентами с нормальной функцией почек (СКФ≥90 мл/мин/1,73 м²). Не выявлены клинически значимые различия в клиренсе пембролизумаба между пациентами с почечной недостаточностью легкой или средней степени тяжести и с нормальной функцией почек. У пациентов с тяжелой почечной недостаточностью (15≤СКФ<30 мл/мин/1,73 м²)

почечной недостаточностью ($15 \leq \text{СКФ} < 30$ мл/мин/1,73 м²) исследования по применению пембролизумаба не проводили (см. «Способ применения и дозы»). <i>Печеночная недостаточность</i> Влияние нарушения функции печени на клиренс пембролизумаба оценивали при популяционном фармакокинетическом анализе у пациентов с печеночной недостаточностью легкой степени (концентрация общего билирубина (ОБ) от 1,0 до 1,5 раз выше верхней границы нормы (ВГН) или активность аспартатаминотрансферазы (АСТ) выше ВГН) при сравнении с пациентами с нормальной функцией печени (концентрация ОБ и активность АСТ $\leq$ ВГН). Не обнаружено клинически значимых различий в клиренсе пембролизумаба между пациентами с печеночной недостаточностью легкой степени и с нормальной функцией печени. У пациентов с печеночной недостаточностью умеренной (концентрация ОБ от 1,5 до 3 раз выше ВГН и любое значение активности АСТ) или тяжелой (концентрация ОБ > 3 раз выше ВГН и любое значение активности АСТ) степени исследования по применению пембролизумаба не проводили (см. «Способ применения и дозы»).	исследования по применению пембролизумаба не проводили (см. «Способ применения и дозы»). <i>Печеночная недостаточность</i> Влияние нарушения функции печени на клиренс пембролизумаба оценивали при популяционном фармакокинетическом анализе у пациентов с печеночной недостаточностью легкой и средней степени тяжести (концентрация общего билирубина (ОБ) от 1,0 до 1,5 раз выше верхней границы нормы (ВГН) или активность аспартатаминотрансферазы (АСТ) выше ВГН и ОБ от 1,5 до 3 раз выше ВГН и любое значение активности АСТ, соответственно) при сравнении с пациентами с нормальной функцией печени (концентрация ОБ и активность АСТ $\leq$ ВГН). Не обнаружено клинически значимых различий в клиренсе пембролизумаба между пациентами с печеночной недостаточностью легкой степени и с нормальной функцией печени. У пациентов с печеночной недостаточностью тяжелой (концентрация ОБ > 3 раз выше ВГН и любое значение активности АСТ) степени исследования по применению пембролизумаба не проводили (см. «Способ применения и дозы»).
---	--

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 30.06.2023 № 12258
(Входящий МЗ №4235298)

СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ Лечение следует начинать и проводить под контролем квалифицированных и опытных врачей. <u>Отбор пациентов</u> Если указано в показании к применению, пациентов для лечения препаратом Китруда® следует отбирать на основании положительной экспрессии PD-L1, статуса опухоли MSI-H или dMMR (см. «Показания к применению»). 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 на статус 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 адъювантной терапии у пациентов с ПКР к категории средне-высокого риска были отнесены опухоли стадии pT2 с 4-й степенью дифференцировки или наличием	СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ Лечение следует начинать и проводить под контролем квалифицированных и опытных врачей. <u>Отбор пациентов</u> Если указано в показании к применению, пациентов для лечения препаратом Китруда® следует отбирать на основании положительной экспрессии PD-L1, статуса опухоли MSI-H или dMMR (см. «Показания к применению»). 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 на статус 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 адъювантной 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. <u>Доза</u> Рекомендованная доза препарата Китруда® 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 рассмотреть инструкции по медицинскому применению совместно применяемых лекарственных препаратов. При введении препарата Китруда® как части комбинированной внутривенной химиотерапии препарат Китруда® следует вводить пер-вым. Для пациентов с ПКР, получающих лечение препаратом Китруда® в комбинации с акситинибом, следует ознакомиться с режимом дозирования акситиниба в инструкции по медицинскому применению. В случае совместного применения акситиниба с препаратом Китруда®	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. <u>Доза</u> Рекомендованная доза препарата Китруда® 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 рассмотреть инструкции по медицинскому применению совместно применяемых лекарственных препаратов. При введении препарата Китруда® как части комбинированной внутривенной химиотерапии препарат Китруда® следует вводить пер-вым. Для пациентов с ПКР, получающих лечение препаратом Китруда® в комбинации с акситинибом, следует ознакомиться с режимом дозирования акситиниба в инструкции по медицинскому применению. В случае совместного применения акситиниба с препаратом Китруда®
--	--

увеличение дозы акситиниба выше начальной дозы 5 мг можно рассмотреть с интервалами 6 или более недель. Для пациентов с раком эндометрия и ПКР, получающих лечение препаратом Китруда® в комбинации с леватинибом, рекомендуемая начальная доза леватиниба составляет 20 мг перорально один раз в сутки до прогрессирования заболевания или развития признаков непереносимости токсичности. Лечение препаратом Китруда® проводят до прогрессирования заболевания или развития признаков непереносимой 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. Адъювантную терапию у пациентов с меланомой или ПКР препаратом Китруда® проводят вплоть до одного года, или до рецидива заболевания, или до развития признаков непереносимой токсичности. <i>Временная или полная отмена лечения</i> Не рекомендуется уменьшение дозы препарата Китруда®. Временно или полностью отменяют лечение препаратом Китруда® для управления нежелательными реакциями в соответствии с Таблицей 1.	увеличение дозы акситиниба выше начальной дозы 5 мг можно рассмотреть с интервалами 6 или более недель. Для пациентов с раком эндометрия и ПКР, получающих лечение препаратом Китруда® в комбинации с леватинибом, рекомендуемая начальная доза леватиниба составляет 20 мг перорально один раз в сутки до прогрессирования заболевания или развития признаков непереносимости токсичности. Лечение препаратом Китруда® проводят до прогрессирования заболевания или развития признаков непереносимой 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. Адъювантную терапию у пациентов с меланомой или ПКР препаратом Китруда® проводят вплоть до одного года, или до рецидива заболевания, или до развития признаков непереносимой токсичности. <i>Временная или полная отмена лечения</i> Не рекомендуется уменьшение дозы препарата Китруда®. Временно или полностью отменяют лечение препаратом Китруда® для управления нежелательными реакциями в соответствии с Таблицей 1.
--	--

Таблица 1: Рекомендуемые изменения дозы (см. «Особые указания»)			Таблица 1: Рекомендуемые изменения дозы (см. «Особые указания»)		
Нежелательные реакции	Степень тяжести	Изменение дозы	Нежелательные реакции	Степень тяжести	Изменение дозы
Иммуноопосредованный пневмонит	Умеренная (2 степень)	Временно отменить лечение до уменьшения нежелательных реакций до 0-1 степени*	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		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*	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		Жизнеугрожающая (4 степень) или рецидивирующая тяжелая (3 степень)	Отменить лечение
Иммуноопосредованный нефрит	Умеренная (2 степень)	Временно отменить лечение до уменьшения нежелательных реакций до 0-1 степени*	Иммуноопосредованный нефрит	Умеренная (2 степень)	Временно отменить лечение до уменьшения нежелательных реакций до 0-1 степени*
	Тяжелая или жизнеугрожающая (3 или 4 степень)	Отменить лечение		Тяжелая или жизнеугрожающая (3 или 4 степень)	Отменить лечение

Иммуноопосредованные эндокринопатии	Тяжелая или жизнеугрожающая (3 или 4 степень)	Временно отменить лечение до уменьшения нежелательных реакций до 0-1 степени*. Для пациентов с тяжелой (3 степень) или жизнеугрожающей (4 степень) степенью эндокринопатий, которые улучшаются до 2 степени тяжести или ниже и контролируются при помощи заместительной гормонотерапии, можно рассмотреть возможность продолжения лечения препаратом Китруда®	Иммуноопосредованные эндокринопатии	Тяжелая или жизнеугрожающая (3 или 4 степень)	Временно отменить лечение до уменьшения нежелательных реакций до 0-1 степени*. Для пациентов с тяжелой (3 степень) или жизнеугрожающей (4 степень) степенью эндокринопатий, которые улучшаются до 2 степени тяжести или ниже и контролируются при помощи заместительной гормонотерапии, можно рассмотреть возможность продолжения лечения препаратом Китруда®
Иммуноопосредованный гепатит	Увеличение активности АСТ или АЛТ (от 3 до 5 раз выше ВГН) или концентрации ОБ (от 1,5 до 3 раз выше ВГН)	Временно отменить лечение до уменьшения нежелательных реакций до 0-1 степени*. Отменить лечение	Иммуноопосредованный гепатит	Увеличение активности АСТ или АЛТ (от 3 до 5 раз выше ВГН) или концентрации ОБ (от 1,5 до 3 раз выше ВГН)	Временно отменить лечение до уменьшения нежелательных реакций до 0-1 степени*. Отменить лечение
В случае увеличения активности ферментов	Увеличение активности АСТ или АЛТ (выше ВГН >5 раз) или	Отменить лечение	В случае увеличения активности ферментов	Увеличение активности АСТ или АЛТ (выше ВГН >5 раз) или	Отменить лечение

печени у пациентов с ПКР, получающих комбинированную терапию с акситинибом, см. рекомендации по режиму дозирования после этой таблицы.	концентрации ОБ (выше ВГН > 3 раз)	печени у пациентов с ПКР, получающих комбинированную терапию с акситинибом, см. рекомендации по режиму дозирования после этой таблицы.	концентрации ОБ (выше ВГН > 3 раз)	Отменить лечение
У пациентов с метастазами в печени, начавших лечение с умеренной степенью (2 степень) повышения АСТ или АЛТ, если повышение АСТ или АЛТ $\geq 50\%$ относительно исходных значений	У пациентов с метастазами в печени, начавших лечение с умеренной степенью (2 степень) повышения АСТ или АЛТ, если повышение АСТ или АЛТ $\geq 50\%$ относительно исходных значений	У пациентов с метастазами в печени, начавших лечение с умеренной степенью (2 степень) повышения АСТ или АЛТ, если повышение АСТ или АЛТ $\geq 50\%$ относительно исходных значений	У пациентов с метастазами в печени, начавших лечение с умеренной степенью (2 степень) повышения АСТ или АЛТ, если повышение АСТ или АЛТ $\geq 50\%$ относительно исходных значений	Отменить лечение
Иммуноопосредованные кожные реакции или синдром Сти-венса-Джонсона (ССД) или токсический эпидермальный некролиз (ТЭН)	Тяжелые кожные реакции (3 степень) или дозрение на ССД или ТЭН	Иммуноопосредованные кожные реакции или синдром Сти-венса-Джонсона (ССД) или токсический эпидермальный некролиз (ТЭН)	Тяжелые кожные реакции (3 степень) или дозрение на ССД или ТЭН	Временно отменить лечение до уменьшения нежелательных реакций до 0-1 степени*
Другие иммуноопосредованные нежелательные реакции	Тяжелые кожные реакции (4 степень) или подтвержденный ССД или ТЭН	Другие иммуноопосредованные нежелательные реакции	Тяжелые кожные реакции (4 степень) или подтвержденный ССД или ТЭН	Отменить лечение
В зависимости от тяжести и типа реакции (2 или 3 степень)	В зависимости от тяжести и типа реакции (2 или 3 степень)	В зависимости от тяжести и типа реакции (2 или 3 степень)	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,	Тяжелый или жизнеугрожающий (3 или 4 степень) миокардит,	Тяжелый или жизнеугрожающий (3 или 4 степень) миокардит,	Тяжелый или жизнеугрожающий (3 или 4 степень) миокардит,	Отменить лечение

	энцефалит или синдром Гийена-Барре	Отменить лечение
	Жизнеугрожающая (4 степень) или рецидивирующая тяжелая (3 степень)	Отменить лечение
Инфузионные реакции	Тяжелая или жизнеугрожающая (3 или 4 степень)	Отменить лечение

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

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

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

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

- Если активность АЛТ или АСТ выше ВГН ≥ 3 раз, но ниже ВГН < 10 раз без концентрации ОБ выше ВГН ≥ 2 раз, временно отменить лечение и препаратом Китруда®, и акситинибом до уменьшения нежелательных реакций до 0-1 степени тяжести. Рассмотреть возможность терапии кортикостероидами. Рассмотреть

	4 степень) миокардит, энцефалит или синдром Гийена-Барре	Отменить лечение
	Жизнеугрожающая (4 степень) или рецидивирующая тяжелая (3 степень)	Отменить лечение
Инфузионные реакции	Тяжелая или жизнеугрожающая (3 или 4 степень)	Отменить лечение

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

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

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

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

- Если активность АЛТ или АСТ выше ВГН ≥ 3 раз, но ниже ВГН < 10 раз без концентрации ОБ выше ВГН ≥ 2 раз, временно отменить лечение и препаратом Китруда®, и акситинибом до уменьшения нежелательных реакций до 0-1 степени тяжести. Рассмотреть

повторного применения одного лекарственного препарата или последовательного повторного применения обоих лекарственных препаратов после разрешения этих нежелательных реакций. В случае повторного применения акситиниба рассмотреть возможность уменьшения дозы в соответствии с инструкцией по медицинскому применению акситиниба. • Если активность АЛТ или АСТ выше ВГН ≥ 10 раз или выше ВГН >3 раз с концентрацией ОБ выше ВГН ≥ 2 раз, отменить лечение и препаратом Китруда®, и акситинибом и рассмотреть возможность терапии кортикостероидами. Для управления нежелательными реакциями при применении препарата Китруда® в комбинации с ленватинибом рекомендуется по необходимости прервать прием одного или обоих лекарственных препаратов или снизить дозу или отменить применение ленватиниба. Следует ознакомиться с рекомендациями по управлению нежелательными реакциями ленватиниба в инструкции по медицинскому применению ленватиниба. Снижение дозы препарата Китруда® не рекомендуется. <u>Особые группы пациентов</u> <u>Пожилые пациенты (≥ 65 лет)</u> Не сообщалось о различиях в безопасности или эффективности между пожилыми пациентами (≥ 65 лет) и более молодыми пациентами	возможность терапии кортикостероидами. Рассмотреть возможность повторного применения одного лекарственного препарата или последовательного повторного применения обоих лекарственных препаратов после разрешения этих нежелательных реакций. В случае повторного применения акситиниба рассмотреть возможность уменьшения дозы в соответствии с инструкцией по медицинскому применению акситиниба. • Если активность АЛТ или АСТ выше ВГН ≥ 10 раз или выше ВГН >3 раз с концентрацией ОБ выше ВГН ≥ 2 раз, отменить лечение и препаратом Китруда®, и акситинибом и рассмотреть возможность терапии кортикостероидами. Для управления нежелательными реакциями при применении препарата Китруда® в комбинации с ленватинибом рекомендуется по необходимости прервать прием одного или обоих лекарственных препаратов или снизить дозу или отменить применение ленватиниба. Следует ознакомиться с рекомендациями по управлению нежелательными реакциями ленватиниба в инструкции по медицинскому применению ленватиниба. Снижение дозы препарата Китруда® не рекомендуется. <u>Особые группы пациентов</u> <u>Пожилые пациенты (≥ 65 лет)</u> Не сообщалось о различиях в безопасности или эффективности между пожилыми пациентами (≥ 65 лет) и более молодыми пациентами
--	---

(<65 лет). Коррекция дозы у пациентов пожилого возраста не требуется. <i>Пациенты с нарушением функции почек</i> Пациентам с легкой или умеренной степенью почечной недостаточности коррекция дозы не требуется. Лечение препаратом Китруда® у пациентов с почечной недостаточностью тяжелой степени не изучалось. <i>Пациенты с нарушением функции печени</i> Пациентам с печеночной недостаточностью легкой степени коррекция дозы не требуется. Лечение препаратом Китруда® у пациентов с печеночной недостаточностью легкой или средней степени тяжести коррекция дозы не требуется. Лечение препаратом Китруда® у пациентов с печеночной недостаточностью тяжелой степени не изучалось. <i>Меланома глаза</i> Имеются ограниченные данные по безопасности и эффективности применения препарата Китруда® у пациентов с меланомой глаза. <i>Дети</i> Рекомендованная доза препарата Китруда® для лечения детей с КЛХ составляет 2 мг/кг (максимум до 200 мг), вводимая внутривенно (в/в) в виде инфузии в течение 30 минут каждые 3 недели. <u>Способ применения</u> Препарат Китруда® следует вводить внутривенно в виде инфузии в течение 30 минут. Инструкции по приготовлению и введению раствора для инфузий	(<65 лет). Коррекция дозы у пациентов пожилого возраста не требуется. <i>Пациенты с нарушением функции почек</i> Пациентам с почечной недостаточностью легкой или средней степени тяжести коррекция дозы не требуется. Лечение препаратом Китруда® у пациентов с почечной недостаточностью тяжелой степени не изучалось. <i>Пациенты с нарушением функции печени</i> Пациентам с печеночной недостаточностью легкой или средней степени тяжести коррекция дозы не требуется. Лечение препаратом Китруда® у пациентов с печеночной недостаточностью легкой или средней степени тяжести коррекция дозы не требуется. Лечение препаратом Китруда® у пациентов с печеночной недостаточностью тяжелой степени не изучалось. <i>Меланома глаза</i> Имеются ограниченные данные по безопасности и эффективности применения препарата Китруда® у пациентов с меланомой глаза. <i>Дети</i> Рекомендованная доза препарата Китруда® для лечения детей с КЛХ составляет 2 мг/кг (максимум до 200 мг), вводимая внутривенно (в/в) в виде инфузии в течение 30 минут каждые 3 недели. <u>Способ применения</u> Препарат Китруда® следует вводить внутривенно в виде инфузии в течение 30 минут.
--	--

Приготовление и введение • Флакон с лекарственным препаратом необходимо хранить в защищенном от света месте. Не замораживать. Не встряхивать. • Необходимо довести температуру флакона с препаратом Китруда® до комнатной температуры. • Флакон с препаратом до разведения может находиться вне холодильника (при температуре не более 25 °C) в течение 24 часов. • Лекарственные препараты для парентерального введения перед применением должны проверяться визуально на наличие посторонних частиц и изменение цвета раствора. Препарат Китруда® представляет собой прозрачный или опалесцирующий раствор от бесцветного до светло-желтого цвета. В случае наличия посторонних частиц флакон с препаратом использовать нельзя. • Необходимо набрать требуемый объем (до 4 мл, 100 мг) препарата Китруда® и перенести в инфузионный мешок, содержащий 0,9% раствор хлорида натрия или 5% раствор глюкозы (декстрозы), для приготовления разведенного раствора с конечной концентрацией от 1 до 10 мг/мл. Перемешивать разведенный раствор, осторожно переворачивая инфузионный мешок. • Приготовленный инфузионный раствор не замораживать.	Инструкции по приготовлению и введению раствора для инфузий Приготовление и введение • Флакон с лекарственным препаратом необходимо хранить в защищенном от света месте. Не замораживать. Не встряхивать. • Необходимо довести температуру флакона с препаратом Китруда® до комнатной температуры. • Флакон с препаратом до разведения может находиться вне холодильника (при температуре не более 25 °C) в течение 24 часов. • Лекарственные препараты для парентерального введения перед применением должны проверяться визуально на наличие посторонних частиц и изменение цвета раствора. Препарат Китруда® представляет собой прозрачный или опалесцирующий раствор от бесцветного до светло-желтого цвета. В случае наличия посторонних частиц флакон с препаратом использовать нельзя. • Необходимо набрать требуемый объем (до 4 мл, 100 мг) препарата Китруда® и перенести в инфузионный мешок, содержащий 0,9% раствор хлорида натрия или 5% раствор глюкозы (декстрозы), для приготовления разведенного раствора с конечной концентрацией от 1 до 10 мг/мл. Перемешивать разведенный раствор, осторожно переворачивая инфузионный мешок. • Приготовленный инфузионный раствор не замораживать.
--	--

• Препарат не содержит консервантов. Разведенный препарат должен быть использован немедленно. В случае, если разведенный раствор препарата Китруда® не используется непосредственно после приготовления, его допускается хранить при комнатной температуре суммарно в течение до 6 часов. Разведенный раствор допускается хранить в холодильнике при температуре от 2 до 8 °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. • Разведенный раствор может содержать полупрозрачные или белые белковые частицы. Инфузионный раствор вводят внутривенно в течение 30 минут через систему для внутривенного введения с использованием стерильного, апиrogenного, с низким связыванием белка фильтра с диаметром пор от 0,2 до 5 мкм, встроеного или присоединяемого к инфузионной системе. • Не следует вводить другие лекарственные препараты через ту же инфузионную систему, через которую вводят препарат Китруда®. • Следует выбросить любое неиспользованное количество препарата, оставшееся во флаконе.	• Препарат не содержит консервантов. Разведенный препарат должен быть использован немедленно. В случае, если разведенный раствор препарата Китруда® не используется непосредственно после приготовления, его допускается хранить при комнатной температуре суммарно в течение до 6 часов. Разведенный раствор допускается хранить в холодильнике при температуре от 2 до 8 °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. • Разведенный раствор может содержать полупрозрачные или белые белковые частицы. Инфузионный раствор вводят внутривенно в течение 30 минут через систему для внутривенного введения с использованием стерильного, апиrogenного, с низким связыванием белка фильтра с диаметром пор от 0,2 до 5 мкм, встроеного или присоединяемого к инфузионной системе. • Не следует вводить другие лекарственные препараты через ту же инфузионную систему, через которую вводят препарат Китруда®. • Следует выбросить любое неиспользованное количество препарата, оставшееся во флаконе.
---	---

ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕКраткий обзор профиля безопасности

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

Пембролизумаб в качестве монотерапии (см. раздел «Способ применения и дозы»)

Безопасность пембролизумаба при применении в качестве монотерапии изучалась в клинических исследованиях у 6185 пациентов с распространенной меланомой, меланомой 3-й стадии после хирургического лечения (адъювантная терапия), НМРЛ, кЛХ, уротелиальным раком, раком головы и шеи или КРР в четырех режимах дозирования (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 этой популяции пациентов медиана времени наблюдения составила 7,6 месяца (диапазон от 1 дня до 47 месяцев), и наиболее частыми нежелательными реакциями при применении пембролизумаба были усталость (32%),

ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕКраткий обзор профиля безопасности

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

Пембролизумаб в качестве монотерапии (см. раздел «Способ применения и дозы»)

Безопасность пембролизумаба при применении в качестве монотерапии изучалась в клинических исследованиях у 7148 пациентов с распространенной меланомой, меланомой 3-й стадии после хирургического лечения (адъювантная терапия), НМРЛ, кЛХ, уротелиальным раком, раком головы и шеи, злокачественными новообразованиями с высоким уровнем микросателлитной нестабильности или адъювантной терапией ПКР в четырех режимах дозирования (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 этой популяции пациентов медиана времени наблюдения составила 7,9 месяца (диапазон от 1 дня до 39 месяцев), и

тошнота (21%) и диарея (21%). Большинство сообщений нежелательных реакций при применении в качестве монотерапии были 1 или 2 степени тяжести. Наиболее серьезными нежелательными реакциями были иммуноопосредованные нежелательные реакции и тяжелые инфузионные реакции (см. «Особые указания»). <i>Пембролизумаб в комбинации с химиотерапией (см. раздел «Способ применения и дозы»)</i> 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 2033 пациентов с НМРЛ, ПРГШ, раком пищевода или ТНРМЖ 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 реакциями были анемия (52%), тошнота (52%), усталость (37%), запор (34%), нейтропения (33%), диарея (32%), снижение аппетита (30%) и рвота (28%). 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	наиболее частыми нежелательными реакциями при применении пембролизумаба были усталость (31%), диарея (22%) и тошнота (21%). Большинство сообщений нежелательных реакций при применении в качестве монотерапии были 1 или 2 степени тяжести. Наиболее серьезными нежелательными реакциями были иммуноопосредованные нежелательные реакции и тяжелые инфузионные реакции (см. «Особые указания»). Частота возникновения иммуноопосредованных нежелательных реакций была 36,1 % для всех степеней и 8,9% для степеней 3-5 для монотерапии пембролизумабом при адъювантном лечении (n=1480) и 24,2% для всех степеней и 6,4% для степеней 3-5 в терапии метастатических форм рака (n=5375). Не было обнаружено новых иммуноопосредованных нежелательных реакций при адъювантном лечении. <i>Пембролизумаб в комбинации с химиотерапией (см. раздел «Способ применения и дозы»)</i> 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 с НМРЛ, ПРГШ, раком пищевода, ТНРМЖ или раком шейки матки 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
---	--

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 78% при применении пембролизумаба в комбинации с химиотерапией и 74% при применении только химиотерапии.	нежелательными реакциями 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 и у пациентов с раком шейки матки составила 82% при применении пембролизумаба в комбинации с химиотерапией и 75% при применении только химиотерапии.
<i>Пембролизумаб в комбинации с ингибитором тирозинкиназы (ИТК) (см. раздел «Способ применения и дозы»)</i> При применении пембролизумаба в комбинации с акситинибом или ленаватинибом перед началом лечения ознакомьтесь с инструкциями по применению акситиниба или ленаватиниба. Для дополнительной информации по безопасности ленаватиниба ознакомьтесь с инструкцией по применению ленаватиниба. Для дополнительной информации по безопасности акситиниба при повышенной активности ферментов печени см. также раздел «Особые указания».	<i>Пембролизумаб в комбинации с ингибитором тирозинкиназы (ИТК) (см. раздел «Способ применения и дозы»)</i> При применении пембролизумаба в комбинации с акситинибом или ленаватинибом перед началом лечения ознакомьтесь с инструкциями по применению акситиниба или ленаватиниба. Для дополнительной информации по безопасности ленаватиниба ознакомьтесь с инструкцией по

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 30.06.2023 № 12258
(Входящий МЗ №4235298)

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. <u>Табличный перечень нежелательных реакций</u> Нежелательные реакции, наблюдавшиеся в клинических исследованиях пембролизумаба при применении в качестве монотерапии, или в комбинации с химиотерапией, или с другими противоопухолевыми препаратами или сообщенные в рамках пострегистрационного использования препарата Китруда®, перечислены в Таблице 2. Эти реакции представлены по системно-органным классам и частоте. Частоты указаны по следующим категориям: очень частые ($\geq 1/10$);	применению ленватиниба. Для дополнительной информации по безопасности акситиниба при повышенной активности ферментов печени см. также раздел «Особые указания». 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
---	--

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 комбинированной терапии, принимаемых по отдельности, могут возникать при их совместном применении, даже если в клинических исследованиях комбинированной терапии о данных реакциях не 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 препаратом Китруда®*

Монотерапия	В комбинации с химиотерапией	В комбинации с акситинибом или леватинобом
Инфекционные и паразитарные заболевания		
Очень частые	пневмония	инфекции мочевыводящих путей
Частые	пневмония	пневмония
Нарушения со стороны крови и лимфатической системы		

89% при применении пембролизумаба в комбинации с леватинобом и 73% при применении только химиотерапии.

Табличный перечень нежелательных реакций

Нежелательные реакции, наблюдавшиеся в клинических исследованиях пембролизумаба при применении в качестве монотерапии, или в комбинации с химиотерапией, или с другими противоопухолевыми препаратами или сообщенные в рамках пострегистрационного использования препарата Китруда®, перечислены в Таблице 2.

Эти реакции представлены по системно-органным классам и частоте. Частоты указаны по следующим категориям: очень часто ($\geq 1/10$); часто ($\geq 1/100$ до $< 1/10$); нечасто ($\geq 1/1000$ до $< 1/100$); редко ($\geq 1/10000$ до $< 1/1000$); очень редко ($< 1/10000$) 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 комбинированной терапии, принимаемых по отдельности, могут возникать при их совместном применении, даже если в клинических исследованиях комбинированной терапии о данных реакциях не 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 препаратом Китруда®*			
	Монотерапия	В комбинации с химиотерапией	В комбинации с акситинибом или левватинибом
Инфекционные и паразитарные заболевания			
Очень часто			инфекции мочевыводящих путей
Часто	пневмония	пневмония	пневмония
Нарушения со стороны крови и лимфатической системы			
Очень часто	анемия	нейтропения, анемия, тромбоцитопения, лейкопения	анемия
Часто	тромбоцитопения, нейтропения, лимфопения	фебрильная нейтропения, лимфопения	нейтропения, тромбоцитопения, лейкопения
Нечасто	лейкопения, эозинофилия	эозинофилия	эозинофилия
Редко	иммунная тромбоцитопения, гемолитическая анемия, истинная эритроцитарная аплазия,	тромбоцитопения, гемолитическая анемия, истинная эритроцитарная аплазия,	

Очень часто	анемия	нейтропения, анемия, тромбоцитопения, лейкопения	анемия
Частые	тромбоцитопения, нейтропения, лимфопения	фебрильная нейтропения, лимфопения	нейтропения, тромбоцитопения, лимфопения, лейкопения
Нечастые	лейкопения, эозинофилия	эозинофилия	эозинофилия
Редкие	иммунная тромбоцитопения, гемолитическая анемия, истинная эритроцитарная аплазия, гемолитическая анемия, истинная эритроцитарная аплазия, моноклональный лимфоцитоз		
Нарушения со стороны иммунной системы			
Частые	инфузионная реакция ^a	инфузионная реакция ^a	инфузионная реакция ^a
Нечастые	Саркоидоз		
Неизвестно	отторжение трансплантата		
	органная		
Нарушения со стороны эндокринной системы			

Очень ча- стые	гипотиреоз ^b	гипотиреоз	гипотиреоз
Частые	гипертиреоз, тиреодит ^e	гипертиреоз ^d	недостаточность функции надпочечников ^e , гипертиреоз, тиреоидит ^f
Нечастые	недостаточность функции надпочечников ^e , гипотиреоз ^f	недостаточность функции надпочечников ^e , гипотиреоз ^f , тиреоидит ^e	гипотиреоз ^f
Нарушения со стороны обмена веществ и питания			
Очень ча- стые	снижение аппетита	гипокалиемиия, снижение аппетита	снижение аппетита
Частые	гипонатриемия, гипокалиемиия, гипокальциемия	гипонатриемия, гипокалиемиия, гипокальциемия	гипонатриемия, гипокалиемиия, гипокальциемия
Нечастые	сахарный диабет I типа ^g	сахарный диабет I типа	сахарный диабет I типа ^g
Нарушения психики			
Очень ча- стые		бессонница	
Частые	бессонница		бессонница
Нарушения со стороны нервной системы			
Очень ча- стые	головная боль	периферическая нейропатия,	головная боль, дисгевзия

гемофагоцитар- ный лимфог- стицитоз	Нарушения со стороны иммунной системы	
Часто	инфузионная реакция ^a	инфузионная реакция ^a
Нечасто	саркоидоз	
Редко		саркоидоз
Неизвестно	отторжение трансплантата солидного органа	
Нарушения со стороны эндокринной системы		
Очень часто	гипотиреоз ^b	гипотиреоз ^b
Часто	гипертиреоз	недостаточность функции надпочечников ^e , тиреоидит ^d , гипертиреоз ^e
Нечасто	недостаточность функции надпочечников ^e , гипотиреоз ^f , тиреоидит ^d	гипотиреоз ^f
Редко	гипопаратиреоз	гипопаратиреоз
Нарушения со стороны обмена веществ и питания		

Частые	головная боль, головокружение	головная боль, головокружение, апатичность, дисгевзия	головное головокружение, периферическая нейропатия, апатичность
Нечастые	эпилепсия	эпилепсия	миастенический синдром ^k , энцефалит ^h
Редкие	энцефалит ^h , синдром Гийена-Барре ⁱ , миелит ^j , миастенический синдром ^k , менингит (асептический) ^l	энцефалит, синдром Гийена-Барре ⁱ	
Нарушения со стороны органа зрения			
Частые	сухость глаз	сухость глаз	сухость глаз
Нечастые	увейт ^m		увейт ^m
Редкие	синдром Фогта-Коянаги-Харада	увейт	синдром Фогта-Коянаги-Харада
Нарушения со стороны сердца			
Частые	нарушение сердечного ритма [†] (включая фибрилляцию предсердий)	нарушение сердечного ритма [†] (включая фибрилляцию предсердий)	нарушение сердечного ритма [†] (включая фибрилляцию предсердий)

Очень часто	снижение аппетита	снижение аппетита	снижение аппетита
Часто	гипонатриемия, гипокалиемия, гипокальциемия	гипонатриемия, гипокалиемия, гипокальциемия	гипонатриемия, гипокалиемия, гипокальциемия
Нечасто	сахарный диабет I типа ^g	сахарный диабет I типа ^g	сахарный диабет I типа ^g
Нарушения психики			
Очень часто		бессонница	бессонница
Часто	бессонница		бессонница
Нарушения со стороны нервной системы			
Очень часто	головная боль	головная боль, периферическая нейропатия, головная боль, головокружение, дисгевзия	головная боль, дисгевзия
Часто	головное головокружение, периферическая нейропатия, апатичность, дисгевзия	головное головокружение, периферическая нейропатия, апатичность	головное головокружение, периферическая нейропатия, апатичность
Нечасто	эпилепсия	энцефалит ^h , эпилепсия	миастенический синдром ⁱ , энцефалит ^h
Редко	синдром Гийена-Барре ⁱ , энцефалит ^h , миелит ^k	синдром Гийена-Барре ⁱ	неврит зрительного нерва

Нечастые	миокардит, перикардит, перикардит	миокардит ^п , перикардит ^п , перикардит ^п	миокардит, перикардит, перикардит
Нарушения со стороны сосудов			
Очень частые			повышение артериального давления
Частые	повышение артериального давления	повышение артериального давления	
Нечастые		вазкулит ^о	вазкулит ^о
Редкие	вазкулит		
Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения			
Очень частые	одышка, кашель	одышка, кашель	одышка, кашель
Частые	пневмонит ^р	пневмонит ^р	пневмонит ^р
Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта			
Очень частые	диарея, боль в животе ^а , тошнота, рвота, запор	тошнота, рвота, диарея, боль в животе ^а , тошнота, рвота, запор	диарея, боль в животе ^а , тошнота, рвота, запор
Частые	колит ^г , сухость во рту	колит ^г , сухость во рту, гастрит	колит ^г , панкреатит, гастрит, сухость во рту
Нечастые	панкреатит ^г , гастрит	панкреатит ^г , изъязвление стенки	изъязвление стенки
Нарушения со стороны органа зрения			
Часто	сухость глаз	сухость глаз	сухость глаз
Нечасто	увеит ^м		увеит ^м
Редко	синдром Фогта-Коянаги-Харада	увеит ^м	синдром Фогта-Коянаги-Харада
Нарушения со стороны сердца			
Часто	нарушение сердечного ритма [†] (включая фибрилляцию предсердий)	нарушение сердечного ритма [†] (включая фибрилляцию предсердий)	нарушение сердечного ритма [†] (включая фибрилляцию предсердий)
Нечасто	миокардит, перикардит, перикардит	миокардит ^п , перикардит ^п , перикардит ^п	миокардит, перикардит, перикардит
Нарушения со стороны сосудов			
Очень часто			повышение артериального давления
Часто	повышение артериального давления	повышение артериального давления	повышение артериального давления

миастенический синдром [†] , менингит (асептический) [†] , неврит зрительного нерва	миастенический синдром	миастенический синдром
Нарушения со стороны органа зрения		
Часто	сухость глаз	сухость глаз
Нечасто	увеит ^м	увеит ^м
Редко	синдром Фогта-Коянаги-Харада	синдром Фогта-Коянаги-Харада
Нарушения со стороны сердца		
Часто	нарушение сердечного ритма [†] (включая фибрилляцию предсердий)	нарушение сердечного ритма [†] (включая фибрилляцию предсердий)
Нечасто	миокардит, перикардит, перикардит	миокардит, перикардит, перикардит
Нарушения со стороны сосудов		
Очень часто		повышение артериального давления
Часто	повышение артериального давления	повышение артериального давления

Нечасто			васкулит ^о	васкулит ^о
Редко			васкулит ^о	
Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения				
Очень часто	одышка, кашель	одышка, кашель	одышка, кашель	одышка, кашель
Часто	пневмонит ^р	пневмонит ^р	пневмонит ^р	пневмонит ^р
Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта				
Очень часто	диарея, боль в животе ^а , тошнота, рвота, запор	диарея, боль в животе ^а , тошнота, рвота, запор	тошнота, диарея, рвота, боль в животе ^а , тошнота, рвота, запор	диарея, боль в животе ^а , тошнота, рвота, запор
Часто	колит ^т , сухость во рту	колит ^т , сухость во рту	колит ^т , гастрит, сухость во рту	колит ^т , панкреатит ^а , гастрит, сухость во рту
Нечасто	панкреатит ^б , гастрит, изъязвление стенки желудочно-кишечного тракта ^т	панкреатит ^б , гастрит, изъязвление стенки желудочно-кишечного тракта ^т	панкреатит ^б , изъязвление стенки желудочно-кишечного тракта ^т	изъязвление стенки желудочно-кишечного тракта ^т
Редко	перфорация тонкого кишечника	перфорация тонкого кишечника	перфорация тонкого кишечника	перфорация тонкого кишечника
Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей				
Часто			гепатит ^а	гепатит ^а
Нечасто			гепатит ^а	
Редко	склерозирующий холангит	склерозирующий холангит	склерозирующий холангит	склерозирующий холангит
Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей				
Очень часто	сыпь ^в , зуд ^в	алопеция, сыпь ^в , зуд ^в	сыпь ^в , зуд ^в	сыпь ^в , зуд ^в
Частые	тяжелые кожные реакции ^х , эритема, дерматит, сухость кожи, витилиго ^у , экзема, алопеция, акнеiformный дерматит	тяжелые кожные реакции ^х , эритема, дерматит, сухость кожи	тяжелые кожные реакции ^х , дерматит, сухость кожи, эритема, акнеiformный дерматит, алопеция	тяжелые кожные реакции ^х , дерматит, сухость кожи, эритема, акнеiformный дерматит, алопеция
Нечастые	псориаз, лихеноидный кератоз ^з , папула, изменение цвета волос	псориаз, экзема, лихеноидный кератоз ^з , акнеiformный дерматит, витилиго ^у	псориаз, экзема, лихеноидный кератоз ^з , акнеiformный дерматит, витилиго ^у	псориаз, лихеноидный кератоз ^з , акнеiformный дерматит, витилиго ^у , папула, изменение цвета волос

Редкие	токсический эпидермальный некролиз, синдром Стивенса-Джонсона, узловатая эритема	узловатая эритема, изменения цвета волос	токсический эпидермальный некролиз, синдром Стивенса-Джонсона	Очень часто	сыпь ^w , зуд ^x	алопеция, зуд ^x , сыпь ^w	зуд ^x , сыпь ^w
Нарушения со стороны скелетно-мышечной системы и соединительной ткани							
Очень частые	скелетно-мышечная боль ^{aa} , артралгия	скелетно-мышечная боль ^{aa} , артралгия	артралгия, скелетно-мышечная боль ^{aa} , миозит ^{bb} , боль в конечностях	Нечасто	тяжелые кожные реакции ^y , эритема, дерматит, сухость кожи, витилиго ^z , алоpecia, экзема, акнеiformный дерматит	тяжелые кожные реакции ^y , эритема, акнеiformный дерматит, дерматит, сухость кожи, экзема	тяжелые кожные реакции ^y , дерматит, сухость кожи, эритема, акнеiformный дерматит, алоpecia
Частые	боль в конечностях, миозит ^{bb} , артрит ^{cc}	миозит ^{bb} , боль в конечностях, артрит ^{cc}	артрит ^{cc}		псориаз, лихеноидный кератоз ^{aa} , папула, изменения цвета волос	псориаз, лихеноидный кератоз ^{aa} , витилиго ^z , папула	экзема, лихеноидный кератоз ^{aa} , псориаз, витилиго ^z , папула, изменения цвета волос
Нечастые	теносиновит ^{dd}	теносиновит ^{dd}	теносиновит ^{dd}	Редко	синдром Стивенса-Джонсона, узловатая эритема токсический эпидермальный некролиз	синдром Стивенса-Джонсона, узловатая эритема, изменения цвета волос	токсический эпидермальный некролиз, синдром Стивенса-Джонсона
Редкие	Синдром Шегрена	Синдром Шегрена	Синдром Шегрена				
Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей							
Частые		острое повреждение почек	нефрит ^{ee}				
Нечастые	нефрит ^{ee}	нефрит ^{ee}	неинфекционный цистит				
Редкие	неинфекционный цистит		неинфекционный цистит				
Общие расстройства и нарушения в месте введения							
Очень частые	усталость, астения, отек ^{ff}	усталость, астения, повышение	усталость, астения, отек ^{ff}	Очень часто	скелетно-мышечная боль ^{bb} , артралгия	артралгия, скелетно-мышечная боль ^{bb} , миозит ^{cc}	артралгия, скелетно-мышечная боль ^{bb} , миозит ^{cc} , боль в конечностях

Частые	повышение температуры тела	температура тела, отек ^{ff}	повышение температуры тела	Часто	боль в конечностях, миозит ^{cc} , артрит ^{dd}	боль в конечностях, артрит ^{dd}	артрит ^{dd}
Частые	гриппоподобное заболевание, озноб	гриппоподобное заболевание, озноб	гриппоподобное заболевание, озноб	Нечасто	теносиновит ^{cc}	теносиновит ^{cc}	теносиновит ^{cc}
Частые	Редко	Синдром Шегрена	Синдром Шегрена	Редко	Синдром Шегрена	Синдром Шегрена	Синдром Шегрена
Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей							
Часто				Часто	острое повреждение почек	нефрит ^{ff}	нефрит ^{ff}
Нечасто	нефрит ^{ff}	нефрит ^{ff}	нефрит ^{ff}	Нечасто	нефрит ^{ff} , неинфекционный цистит	нефрит ^{ff} , неинфекционный цистит	нефрит ^{ff}
Редко	неинфекционный цистит	неинфекционный цистит	неинфекционный цистит	Редко	неинфекционный цистит	неинфекционный цистит	неинфекционный цистит
Общие расстройства и нарушения в месте введения							
Очень часто	усталость, астения, отек ^{gg} , повышение температуры тела	усталость, астения, отек ^{gg} , повышение температуры тела	усталость, астения, отек ^{gg} , повышение температуры тела	Очень часто	усталость, астения, повышение температуры тела, отек ^{gg}	усталость, астения, повышение температуры тела, отек ^{gg}	усталость, астения, отек ^{gg} , повышение температуры тела
Часто	гриппоподобное заболевание, озноб	гриппоподобное заболевание, озноб	гриппоподобное заболевание, озноб	Часто	гриппоподобное заболевание, озноб	гриппоподобное заболевание, озноб	гриппоподобное заболевание, озноб
Лабораторные и инструментальные данные							
Очень часто	повышение активности АЛТ, повышение активности АСТ, повышение концентрации креатинина в крови	повышение активности АЛТ, повышение активности АСТ, повышение концентрации креатинина в крови	повышение активности АЛТ, повышение активности АСТ, повышение концентрации креатинина в крови	Очень часто	повышение активности АЛТ, повышение активности АСТ	повышение активности АЛТ, повышение активности АСТ	повышение активности АЛТ, повышение активности АСТ
Частые	повышение активности АСТ, повышение активности АЛТ, гиперкальциемия, повышение активности щелочной фосфатазы в крови, повышение концентрации билирубина в крови	гиперкальциемия, повышение активности щелочной фосфатазы в крови, повышение концентрации билирубина в крови	повышение активности АЛТ, повышение активности АСТ, повышение концентрации креатинина в крови	Частые	повышение активности АЛТ, повышение активности АСТ	повышение активности АЛТ, повышение активности АСТ	повышение активности АЛТ, повышение активности АСТ

Нечастые	повышение активности ами-лазы	повышение активности ами-лазы	повышение активности АСТ, повышение концентрации креатинина в крови
*Частота нежелательных реакций, перечисленных в Таблице 2, может быть связана не только с применением пембролизумаба в качестве монотерапии, но и с основным заболеванием или с другими лекарственными препаратами, используемыми в комбинированной терапии. †На основании стандартных запросов в базу данных нежелательных реакций, включающих брадиаритмии и тахикардии. ‡Следующие термины представляют собой группу взаимосвязанных событий, которые описывают медицинское состояние, а не одно событие:			
Часто	повышение активности АЛТ, повышение активности АСТ, повышение активности щелочной фосфатазы в крови, гиперкальциемия, повышение концентрации билирубина в крови, гиперфосфатемия, повышение концентрации билирубина в крови	повышение концентрации креатинина в крови, повышение активности щелочной фосфатазы в крови, гиперкальциемия, повышение концентрации билирубина в крови	повышение активности АСТ, повышение концентрации креатинина в крови
Нечасто	повышение активности ами-лазы	повышение активности ами-лазы	повышение активности АСТ, повышение концентрации креатинина в крови

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

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

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

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

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

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

а. инфузионные реакции (гиперчувствительность к лекарственному препарату, анафилактическая реакция, анафилактикоидная реакция, гиперчувствительность, инфузионная реакция гиперчувствительности и синдром высвобождения цитокинов);

б. гипотиреоз (микседема);

в. тиреоидит (аутоиммунный тиреоидит, заболевание щитовидной железы и острый тиреоидит);

г. гипертиреоз (Базедова болезнь);

е. недостаточность функции надпочечников (болезнь Аддисона, острая недостаточность коры надпочечников, вторичная недостаточность коры надпочечников);

ф. гипопитуитаризм);

г. сахарный диабет 1 типа (диабетический кетоацидоз);

h. энцефалит (аутоиммунный энцефалит, неинфекционный энцефалит);

i. синдром Гийена-Барре (аксональная нейропатия и демиелинизирующая полинейропатия);

j. миелит (включая поперечный миелит);

k. миастенический синдром (миастения гравис, включая обострение);

l. менингит асептический (менингит, менингит неинфекционный);

m. увеит (хориоретинит, воспаление радужной оболочки глаза и иридоциклит);

n. миокардит (аутоиммунный миокардит);

o. васкулит (васкулит ЦНС, аортит, гигантоклеточный артериит);

p. пневмонит (интерстициальное заболевание легких, пневмония организующаяся, иммуноопосредованный пневмонит);

q. боль в животе (дискомфорт в животе, боль в верхней части живота, боль в нижней части живота); r. колит (колит микроскопический, энтероколит, геморрагический энтероколит, аутоиммунный колит и иммуноопосредованный энтероколит); s. панкреатит (аутоиммунный панкреатит, острый панкреатит и иммуноопосредованный панкреатит); t. изъязвление стенки желудочно-кишечного тракта (язва желудка и дуоденальная язва); u. гепатит (аутоиммунный гепатит, иммуноопосредованный гепатит, лекарственное повреждение печени и острый гепатит); v. сыпь (эритематозная сыпь, фолликулярная сыпь, макулезная сыпь, макулезно-папулезная сыпь, папулезная сыпь, зудящая сыпь, везикулярная сыпь и сыпь на половых органах); w. зуд (крапивница, папулезная крапивница и зуд половых органов); x. тяжелые кожные реакции (генерализованный экфолиативный дерматит, экфолиативная сыпь, пемфигус и любое из следующих явлений ≥ 3 степени тяжести: острый фебрильный нейтрофильный дерматоз, ушиб, пролежень, буллезный дерматит, экфолиативный дерматит, дерматит псориазиформный, медикаментозная сыпь, мультиформная эритема, желтуха, красный плоский лишай, красный плоский лишай рта, пемфигонд, зуд, генитальный зуд, сыпь, эритематозная сыпь, макулезно-папулезная сыпь, зудящая сыпь, пустулезная сыпь, повреждение кожи и токсические высыпания на коже); y. витилиго (депигментация кожи, гипопигментация кожи и гипопигментация век); z. лихеноидный кератоз (красный плоский лишай и склероатрофический лишай); aa. скелетно-мышечная боль (скелетно-мышечный дискомфорт, боль в спине, скелетно-мышечная скованность, скелетно-мышечная боль в грудной клетке и кривошея); bb. миозит (миалгия, миопатия, некротизирующий миозит, полимиалгия ревматическая и рабдомиолиз); cc. артрит (отек суставов, полиартрит и суставной выпот); dd. теносиновит (тендинит, синовит и боль в сухожилиях); ee. нефрит (аутоиммунный нефрит, тубулоинтерстициальный нефрит и почечная недостаточность, острая почечная недостаточность или острое повреждение почек с признаками нефрита, нефротический синдром, гломерулонефрит и мембранозный гломерулонефрит);	a. инфузионные реакции (гиперчувствительность к лекарственному препарату, анафилактическая реакция, анафилактичная реакция, гиперчувствительность, инфузионная реакция гиперчувствительности и синдром высвобождения цитокинов и сывороточная болезнь); b. гипотиреоз (микседема или иммуноопосредованный гипотиреоз); c. недостаточность функции надпочечников (болезнь Аддисона, острая недостаточность коры надпочечников, вторичная недостаточность коры надпочечников); d. тиреоидит (аутоиммунный тиреоидит, заболевание щитовидной железы и острый тиреоидит); e. гипертиреоз (Базедова болезнь); f. гипопаратиреоз (гипопаратиризм, лимфоцитарный гипопаратиреоз); g. сахарный диабет I типа (диабетический кетоацидоз); h. энцефалит (аутоиммунный энцефалит, неинфекционный энцефалит); i. миастенический синдром (миастения гравис, включая обострение); j. синдром Гийена-Барре (аксональная нейропатия и демиелинизирующая полинейропатия); k. миелит (поперечный миелит); l. менингит асептический (менингит, менингит неинфекционный); m. увеит (хориоретинит, воспаление радужной оболочки глаза и иридоциклит); n. миокардит (аутоиммунный миокардит); o. васкулит (васкулит ЦНС, аортит, гигантоклеточный артериит); p. пневмонит (интерстициальное заболевание легких, пневмония организуемая, иммуноопосредованный пневмонит и иммуноопосредованное заболевание легких); q. боль в животе (дискомфорт в животе, боль в верхней части живота, боль в нижней части живота); r. колит (колит микроскопический, энтероколит, геморрагический энтероколит, аутоиммунный колит и иммуноопосредованный энтероколит); s. панкреатит (аутоиммунный панкреатит, острый панкреатит и иммуноопосредованный панкреатит); t. изъязвление стенки желудочно-кишечного тракта (язва желудка и дуоденальная язва); u. гепатит (аутоиммунный гепатит, иммуноопосредованный гепатит, лекарственное повреждение печени и острый гепатит); v. склерозирующий холангит (иммуноопосредованный холангит) w. зуд (крапивница, папулезная крапивница и зуд половых органов);
--	--

ff. отек (отек периферический, генерализованный отек, гиперволемиа, задержка жидкости, отек век и отек губ, отек лица, локализованный отек и периферический отек).	х. сыпь (эритематозная сыпь, фолликулярная сыпь, макулезная сыпь, макулезно-папулезная сыпь, папулезная сыпь, зудящая сыпь, везикулярная сыпь и сыпь на половых органах);
<u>Описание некоторых нежелательных реакций</u> 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 «Особые указания».	у. тяжелые кожные реакции (экфолиативная сыпь, пемфигус и любое из следующих явлений ≥ 3 степени тяжести: острый фебрильный нейтрофильный дерматоз, ушиб, пролежень, буллезный дерматит, эксфолиативный дерматит, генерализованный эксфолиативный дерматит, дерматит псориазиформный, меликсиматозная сыпь, мультиформная эритема, желтуха, красный плоский лишай, красный плоский лишай рта, пемфигонд, зуд, генитальный зуд, сыпь, эритематозная сыпь, макулезно-папулезная сыпь, зудящая сыпь, пустулезная сыпь, повреждение кожи, некроз кожи и токсические высыпания на коже); z. витилиго (депигментация кожи, гипопигментация кожи и гипопигментация век);
<u>Иммуноопосредованные нежелательные реакции (см. «Особые указания»)</u>	aa. лихеноидный кератоз (красный плоский лишай и склероатрофический лишай);
<u>Иммуноопосредованный пневмонит</u>	bb. скелетно-мышечная боль (скелетно-мышечный дискомфорт, боль в спине, скелетно-мышечная скованность, скелетно-мышечная боль в грудной клетке и кривошея);
У 286 (4,6%) пациентов, получивших пембролизумаб, развился пневмонит, в том числе 2, 3, 4 или 5 степени тяжести у 128 (2,1%), 73 (1,2%), 17 (0,3%) и 9 (0,1%) пациентов соответственно. Медиана времени до начала развития пневмонита составила 3,5 месяца (диапазон от 2 дней до 26,7 месяца). Медиана продолжительности составила 2,0 месяца (диапазон от 1 дня до 33,0+ месяца). Пневмонит развивался наиболее часто у пациентов, которым проводили лучевую терапию органов грудной клетки в анамнезе (8,2%), чем у пациентов, которым ранее не проводили лучевую терапию органов грудной клетки (4,2%). Прекращение	cc. миозит (миалгия, миопатия, некротизирующий миозит, полимиалгия ревматическая и рабдомиолиз); dd. артрит (отек суставов, полиартрит и суставной выпот); ee. теносиновит (тендинит, синовит и боль в сухожилиях); ff. нефрит (аутоиммунный нефрит, тубулоинтерстициальный нефрит и почечная недостаточность, острая почечная недостаточность или острое повреждение почек с признаками нефрита, нефротический синдром, гломерулонефрит и мембранозный гломерулонефрит); gg. отек (отек периферический, генерализованный отек, гиперволемиа, задержка жидкости, отек век и отек губ, отек лица, локализованный отек и периферический отек).
	<u>Описание некоторых нежелательных реакций</u> 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

терапии пембролизумабом в связи с пневмонитом потребовалось у 117 (1,9%) пациентов. Пневмонит разрешился у 166 пациентов, в 4 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.	3 недели или 200 мг каждые 3 недели). Рекомендации по ведению пациентов с указанными нежелательными реакциями описаны в разделе «Особые указания».
Иммуноопосредованный колит У 121 (2,0%) пациентов, получивших пембролизумаб, развился колит, в том числе 2, 3 или 4 степени тяжести у 35 (0,6%), 67 (1,1%) и 5 (0,1%) пациентов соответственно. Медиана времени до начала развития колита составила 4,7 месяца (диапазон от 7 дней до 24,3 месяца). Медиана продолжительности составила 1,0 месяц (диапазон от 1 дня до 12,4 месяца). Прекращение терапии пембролизумабом в связи с колитом потребовалось у 34 (0,5%) пациентов. Колит разрешился у 99 пациентов, в 2 случаях наблюдались осложнения. У пациентов с КРР, получивших пембролизумаб в качестве монотерапии (n=153), частота развития	<u>Иммуноопосредованные нежелательные реакции (см. «Особые указания»)</u> <u>Иммуноопосредованный пневмонит</u> У 314 (4,4%) пациентов, получивших пембролизумаб, развился пневмонит, в том числе 2, 3, 4 или 5 степени тяжести у 138 (1,9%), 80 (1,1%), 19 (0,3%) и 9 (0,1%) пациентов соответственно. Медиана времени до начала развития пневмонита составила 3,7 месяца (диапазон от 2 дней до 27,2 месяца). Медиана продолжительности составила 2,0 месяца (диапазон от 1 дня 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 (4,1%). Прекращение терапии пембролизумабом в связи с пневмонитом потребовалось у 129 (1,8%) пациентов. Пневмонит разрешился у 188 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%

колита составила 6,5% (все степени тяжести) с 2,0% 3 степени тяжести и 1,3% 4 степени тяжести. <i>Иммуноопосредованный гепатит</i> У 61 (1,0%) пациентов, получивших пембролизумаб, развился гепатит, в том числе 2, 3 или 4 степени тяжести у 8 (0,1%), 41 (0,7%) и 8 (0,1%) пациентов соответственно. Медиана времени до начала развития гепатита составила 3,8 месяца (диапазон от 8 дней до 26,3 месяца). Медиана продолжительности составила 1,1 месяца (диапазон от 1 дня до 20,9+ месяца). Прекращение терапии пембролизумабом в связи с гепатитом потребовалось у 24 (0,4%) пациентов. Гепатит разрешился у 46 пациентов. <i>Иммуноопосредованный нефрит</i> У 25 (0,4%) пациентов, получивших пембролизумаб в качестве монотерапии, развился нефрит, в том числе 2, 3 или 4 степени тяжести у 5 (0,1%), 15 (0,2%) и 2 (<0,1%) пациентов соответственно. Медиана времени до начала развития нефрита составила 5,1 месяца (диапазон от 12 дней до 21,4 месяца). Медиана продолжительности составила 3,3 месяца (диапазон от 6 дней до 19,6 месяца). Прекращение терапии пембролизумабом в связи с нефритом потребовалось у 10 (0,2%) пациентов. Нефрит разрешился у 15 пациентов, в 4 случаях наблюдались осложнения. У пациентов с неплоскоклеточным НМРЛ, получивших терапию пембролизумабом в комбинации с химиотерапией,	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. <i>Иммуноопосредованный колит</i> У 140 (2,0%) пациентов, получивших пембролизумаб, развился колит, в том числе 2, 3 или 4 степени тяжести у 42 (0,6%), 74 (1,0%) и 6 (0,1%) пациентов соответственно. Медиана времени до начала развития колита составила 4,7 месяца (диапазон от 2 дней до 24,3 месяца). Медиана продолжительности составила 1,0 месяц (диапазон от 1 дня до 45,2+ месяцев). Прекращение терапии пембролизумабом в связи с колитом потребовалось у 41 (0,6%) пациентов. Колит разрешился у 115 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. <i>Иммуноопосредованный гепатит</i> У 70 (1,0%) пациентов, получивших пембролизумаб, развился гепатит, в том числе 2, 3 или 4 степени тяжести у 11 (0,2%), 47 (0,7%) и 8 (0,1%) пациентов соответственно. Медиана времени до начала развития гепатита составила 3,9 месяца (диапазон от 8 дней до 26,3 месяца). Медиана продолжительности составила 1,2 месяца (диапазон от 1 дня до
---	--

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 30.06.2023 № 12258
(Входящий МЗ №4235298)

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. <i>Иммуноопосредованные эндокринопатии</i> У 52 (0,8%) пациентов, получивших пембролизумаб, развилась недостаточность функции надпочечников, в том числе 2, 3 или 4 степени тяжести у 23 (0,4%), 21 (0,3%) и 4 (0,1%) пациентов соответственно. Медиана времени до начала развития недостаточности функции надпочечников составила 5,5 месяца (диапазон от 1 дня до 23,7 месяца). Медиана продолжительности не была достигнута (диапазон от 3 дней до 32,4+ месяца). Прекращение терапии пембролизумабом в связи с недостаточностью функции надпочечников потребовалось у 5 (0,1%) пациентов. Недостаточность функции надпочечников разрешилась у 18 пациентов, в 5 случаях наблюдались осложнения. У 38 (0,6%) пациентов, получивших пембролизумаб, развился гипопаратиреоз, в том числе 2, 3 или 4 степени тяжести у 15 (0,2%), 19 (0,3%) и 1 (<0,1%) пациентов соответственно. Медиана времени до начала развития гипопаратиреоза составила 5,9 месяца (диапазон от 1 дня до 17,7 месяцев). Медиана продолжительности составила 3,6 месяца (диапазон от 3 дней до 30,4+ месяца). Прекращение терапии пембролизумабом в связи с гипопаратиреозом потребовалось у 9 (0,1%) пациентов. Гипопаратиреоз разрешился у 17 пациентов, в 8 случаях наблюдались осложнения.	22,5+ месяца). Прекращение терапии пембролизумабом в связи с гепатитом потребовалось у 29 (0,4%) пациентов. Гепатит разрешился у 54 пациентов. <i>Иммуноопосредованный нефрит</i> У 30 (0,4%) пациентов, получивших пембролизумаб в качестве монотерапии, развился нефрит, в том числе 2, 3 или 4 степени тяжести у 8 (0,1%), 16 (0,2%) и 2 (<0,1%) пациентов соответственно. Медиана времени до начала развития нефрита составила 4,6 месяца (диапазон от 12 дней до 21,4 месяца). Медиана продолжительности составила 6,9 месяца (диапазон от 6 дней до 28,2 месяца). Прекращение терапии пембролизумабом в связи с нефритом потребовалось у 13 (0,2%) пациентов. Нефрит разрешился у 18 пациентов, в 5 случаях наблюдались осложнения. У пациентов с непоскользящим НМРД, 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. <i>Иммуноопосредованные эндокринопатии</i> У 62 (0,9%) пациентов, получивших пембролизумаб, развилась недостаточность функции надпочечников, в том числе 2, 3 или 4 степени тяжести у 27 (0,4%), 27 (0,4%) и 4 (0,1%) пациентов соответственно. Медиана времени до начала развития недостаточности функции
--	---

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 30.06.2023 № 12258
(Входящий МЗ №4235298)

У 261 (4,2%) пациентов, получивших пембролизумаб, развился гипертиреоз, в том числе 2 или 3 степени тяжести у 64 (1,0%) и 7 (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 1,8 месяца (диапазон от 4 дней до 27,6+ месяца). Прекращение терапии пембролизумабом в связи с гипертиреозом потребовалось у 3 (<0,1%) пациентов. Гипертиреоз разрешился у 207 (79,3%) пациента, в 5 случаях наблюдались осложнения. В адъювантном исследовании пациентов с резецированным ПКР, получавших препарат Китруда® в качестве монотерапии (n=488), частота развития гипертиреоза составила 12% (все степени тяжести) с частотой 0,2% для 3 степени тяжести. У 699 (11,3%) пациентов, получивших пембролизумаб, развился гипертиреоз, в том числе 2 или 3 степени тяжести у 510 (8,2%) и 7 (0,1%) пациентов соответственно. Медиана времени до начала развития гипертиреоза составила 3,4 месяца (диапазон от 1 дня до 25,9 месяца). Медиана продолжительности не была достигнута (диапазон от 2 дней до 53,9+ месяца). Прекращение терапии пембролизумабом в связи с гипертиреозом потребовалось у 2 пациентов (< 0,1%). Гипотиреоз разрешился у 171 (24,5%) пациентов, в 14 случаях наблюдались осложнения. У пациентов с кЛХ (n=389) частота развития гипотиреоза составила 17%, все случаи были 1 или 2 степени тяжести. У пациентов с	надпочечников составила 5,5 месяца (диапазон от 1 дня до 23,7 месяцев). 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 разрешилась у 24 пациентов, в 10 случаях наблюдались осложнения. У 40 (0,6%) пациентов, получивших пембролизумаб, развился гипотиреоз, в том числе 2, 3 или 4 степени тяжести у 15 (0,2%), 21 (0,3%) и 1 (<0,1%) пациентов соответственно. Медиана времени до начала развития гипотиреоза составила 5,9 месяца (диапазон от 1 дня до 17,7 месяцев). Медиана продолжительности составила 3,3 месяца (диапазон от 3 дней до 48,1+ месяца). Прекращение терапии пембролизумабом в связи с гипотиреозом потребовалось у 10 (0,1%) пациентов. Гипотиреоз разрешился у 19 пациентов, в 8 случаях наблюдались осложнения. У 344 (4,8%) пациентов, получивших пембролизумаб, развился гипертиреоз, в том числе 2 или 3 степени тяжести у 93 (1,3%) и 8 (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 3 (<0,1%) пациентов. Гипертиреоз разрешился у 282 (82,0%) пациента, в 11 случаях наблюдались осложнения.
---	---

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 30.06.2023 № 12258
(Входящий МЗ №4235298)

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 препарат Китруда® в качестве монотерапии (n=488), частота развития гипотиреоза составила 21% (все степени тяжести) с частотой 0,2% для 3 степени тяжести.	В адъювантном исследовании пациентов с ПКР и меланомой, получавших препарат Китруда® в качестве монотерапии при адъювантном лечении (n=1480), частота развития гипотиреоза составила 10,9%, большая часть которого была 1 или 2 степени тяжести. У 856 (12,0%) пациентов, получивших пембролизумаб, развился гипотиреоз, в том числе 2 или 3 степени тяжести у 630 (8,8%) и 8 (0,1%) пациентов соответственно. Медиана времени до начала развития гипотиреоза составила 3,4 месяца (диапазон от 1 дня до 25,9 месяца). Медиана продолжительности не была достигнута (диапазон от 2 дней до 62,9+ месяца). Прекращение терапии пембролизумабом в связи с гипотиреозом потребовалось у 4 пациентов (< 0,1%). Гипотиреоз разрешился у 199 (23,2%) пациентов, в 16 случаях наблюдались осложнения.
<i>Иммуноопосредованные кожные нежелательные реакции</i> У 102 (1,6%) пациентов, получивших пембролизумаб, развились иммуноопосредованные тяжелые кожные реакции, в том числе 2, 3 или 5 степени тяжести у 11 (0,2%), 77 (1,2%) и 1 (< 0,1%) пациентов соответственно. Медиана времени до начала развития тяжелых кожных реакций составила 3,5 месяца (диапазон от 3 дней до 25,5 месяца). Медиана продолжительности составила 1,9 месяца (диапазон от 1 дня до 33,0+ месяца). Прекращение терапии пембролизумабом в связи с тяжелыми кожными реакциями потребовалось у 13 (0,2%) пациентов. Тяжелые кожные реакции разрешились у 71 пациентов, в 1 случае наблюдались осложнения.	У пациентов с кЛХ (n=389) частота развития гипотиреоза составила 17%, все случаи были 1 или 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. У пациентов, получавших лечение пембролизумабом в комбинации с акситинибом и леватиным (n=1456), частота развития гипотиреоза была 46,2% (все степени

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 30.06.2023 № 12258

(Входящий МЗ №4235298)

Наблюдались редкие случаи синдрома Стивенса-Джонсона и токсического эпидермального некролиза, некоторые из них с летальным исходом (см. «Способ применения и дозы» и «Особые указания»). <u>Другие злокачественные опухоли</u> <u>Монотерапия</u> Нежелательные явления у пациентов со злокачественными новообразованиями с высоким уровнем микросателлитной нестабильности, КРР, раком шейки матки, рецидивирующим или метастатическим ПКРК или местнораспространенным ПКРК, или адьювантной терапией ПКР, как правило, были сходны с таковыми у пациентов с меланомой или НМРЛ. <u>Осложнения аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток при КЛХ</u> Из 14 пациентов в KEYNOTE-013, которым была выполнена аллогенная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток после лечения препаратом Китруда®, у 6 пациентов сообщалась острая реакция «трансплантат против хозяина» и у 1 пациента хроническая реакция «трансплантат против хозяина», ни одна из них не привела к летальному исходу. У 2 пациентов развился облитерирующий эндфлебит периферических вен, в одном случае с летальным исходом. У 1 пациента развился синдром приживления после трансплантации.	тяжести) с долей 0,8% 3 и 4 степеней тяжести. У пациентов с ПКР и меланомой, получавших пембролизумаб в виде монотерапии при адьювантном лечении (n=1480), частота возникновения гипотиреоза была 17,7%, большая часть которого была 1 или 2 степени тяжести. <i>Иммуноопосредованные кожные нежелательные реакции</i> У 116 (1,6%) пациентов, получивших пембролизумаб, развились иммуноопосредованные тяжелые кожные реакции, в том числе 2, 3 или 5 степени тяжести у 11 (0,2%), 91 (1,3%) и 1 (<0,1%) пациентов соответственно. Медиана времени до начала развития тяжелых кожных реакций составила 3,3 месяца (диапазон от 3 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 15 (0,2%) пациентов. Тяжелые кожные реакции разрешились у 83 пациентов, в 2 случаях наблюдались осложнения. Наблюдались редкие случаи синдрома Стивенса-Джонсона и токсического эпидермального некролиза, некоторые из них с летальным исходом (см. «Способ применения и дозы» и «Особые указания»).
---	--

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 30.06.2023 № 12258
(Входящий МЗ №4235298)

Из 32 пациентов в KEYNOTE-087, которым была выполнена аллогенная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток после лечения препаратом Китруда®, у 16 пациентов сообщалась острая реакция «трансплантат против хозяина» и у 7 пациентов хроническая реакция «трансплантат против хозяина», в двух случаях с летальным исходом. Ни у одного пациента не наблюдался облитерирующий эндофлебит печёночных 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 у 3 пациентов хроническая реакция «трансплантат против хозяина», ни одна из них не привела к летальному исходу. Ни у одного пациента не наблюдался облитерирующий эндофлебит печёночных вен. У 1 пациента развивался синдром приживления после трансплантации. <i>Повышение активности ферментов печени при терапии пембролизумабом в комбинации с акситинибом при ПКР</i> В клиническом исследовании у ранее нелеченых пациентов с ПКР, получавших пембролизумаб в комбинации с акситинибом, наблюдалась более высокая, чем ожидаемая, частота повышения активности АЛТ (20%) и повышения активности АСТ (13%) 3 и 4 степени тяжести.	<u>Другие злокачественные опухоли</u> <u>Мониторинг</u> Нежелательные явления у пациентов с рецидивирующим или метастатическим ПКРК или местнораспространенным ПКРК, как правило, были сходны с таковыми у пациентов с меланомой или НМРД. <i>Осложнения аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток при КЛХ</i> Из 14 пациентов в KEYNOTE-013, которым была выполнена аллогенная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток после лечения препаратом Китруда®, у 6 пациентов сообщалась острая реакция «трансплантат против хозяина» и у 1 пациента хроническая реакция «трансплантат против хозяина», ни одна из них не привела к летальному исходу. У 2 пациентов развивался облитерирующий эндофлебит печёночных вен, в одном случае с летальным исходом. У 1 пациента развивался синдром приживления после трансплантации. Из 32 пациентов в KEYNOTE-087, которым была выполнена аллогенная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток после лечения препаратом Китруда®, у 16 пациентов сообщалась острая реакция «трансплантат против хозяина» и у 7 пациентов хроническая реакция «трансплантат против хозяина», в двух случаях с летальным исходом. Ни у одного пациента не наблюдался облитерирующий эндофлебит
--	--

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 30.06.2023 № 12258
(Входящий МЗ № 4235298)

Медиана времени до начала повышения активности АЛТ составила 2,3 месяца (диапазон от 7 дней до 19,8 месяца). У пациентов с повышением активности АЛТ выше ВГН ≥ 3 раз (2-4 степени 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.	печёночных 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 у 3 пациентов хроническая реакция «трансплантат против хозяина», ни одна из них не привела к летальному исходу. Ни у одного пациента не наблюдался облитерирующий эндфлебит печёночных вен. У 1 пациента развился синдром приживления после трансплантации.
<u>Отклонение лабораторных показателей</u> Среди пациентов, получавших пембролизумаб в качестве монотерапии, процент пациентов, у которых наблюдалось отклонение лабораторных показателей от исходных значений до 3 или 4 степени тяжести, составил: снижение числа лимфоцитов 10,8%, снижение концентрации натрия 8,3%, снижение концентрации гемоглобина 6,4%, снижение концентрации фосфатов 5,4%, увеличение концентрации глюкозы 5,0%, повышение активности АСТ 3,1%, повышение активности АЛТ 3,0%, повышение активности щелочной фосфатазы 2,7%, снижение концентрации калия 2,4%, снижение числа нейтрофилов 2,1%,	<i>Повышение активности ферментов печени при терапии пембролизумабом в комбинации с акситинибом при ПКР</i> В клиническом исследовании у ранее нелеченых пациентов с ПКР, получавших пембролизумаб в комбинации с акситинибом, наблюдалась более высокая, чем ожидаемая, частота повышения активности АЛТ (20%) и повышения активности АСТ (13%) 3 и 4 степени тяжести. Медиана времени до начала повышения активности АЛТ составила 2,3 месяца (диапазон от 7 дней до 19,8 месяца). У пациентов с повышением активности АЛТ выше ВГН ≥ 3 раз (2-4 степени 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

снижение числа тромбоцитов 2,0%, повышение концентрации кальция 1,9%, повышение концентрации калия 1,9%, повышение концентрации билирубина 1,9%, снижение концентрации альбумина 1,6%, снижение концентрации кальция 1,5%, повышение концентрации креатинина 1,5%, снижение числа лейкоцитов 0,9%, повышение концентрации магния 0,7%, снижение концентрации глюкозы 0,6%, снижение концентрации магния 0,2%, повышение концентрации натрия 0,2%. Среди пациентов, получавших пембролизумаб в комбинации с химиотерапией, доля пациентов, у которых наблюдалось отклонение лабораторных показателей от исходных значений до 3 или 4 степени тяжести, составил: снижение числа нейтрофилов 37,7%, снижение числа лимфоцитов 25,8%, снижение числа лейкоцитов 25,2%, снижение концентрации гемоглобина 20,3%, снижение числа тромбоцитов 13,3%, снижение концентрации натрия 11,3%, снижение концентрации фосфатов 8,9%, снижение концентрации калия 7,2%, повышение концентрации глюкозы 6,7%, повышение активности АЛТ 5,8%, повышение активности АСТ 5,4%, снижение концентрации кальция 3,6%, повышение концентрации калия 3,4%, снижение концентрации альбумина 2,8%, повышение концентрации креатинина 2,7%, повышение активности щелочной фосфатазы 2,3%, повышение концентрации билирубина 1,9%, повышение концентрации кальция 1,7%, снижение концентрации	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. <u>Отклонение лабораторных показателей</u> 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 9,9%, снижение концентрации натрия 7,9%, снижение концентрации гемоглобина 6,2%, повышение концентрации глюкозы 5,5%, снижение концентрации фосфатов 5,4%, повышение активности АЛТ 3,3%, повышение активности АСТ 3,2%, повышение активности щелочной фосфатазы 2,7%, снижение концентрации калия 2,4%, повышение концентрации калия 2,1%, снижение числа нейтрофилов 2,0%, снижение числа тромбоцитов 1,9%, повышение концентрации кальция 1,9%, повышение концентрации билирубина 1,8%, снижение концентрации альбумина 1,5%, снижение концентрации кальция 1,5%, повышение концентрации креатинина 1,4%, снижение концентрации глюкозы 1,0%, снижение числа лейкоцитов 0,9%, повышение концентрации магния 0,8%, повышение концентрации
---	--

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ

от 30.06.2023 № 12258

(Входящий МЗ №4235298)

глюкозы 1,0%, повышение концентрации натрия 0,6% и повышение концентрации гемоглобина 0,1%. Среди пациентов, получавших пембролизумаб в комбинации с акситинибом или леватинибом, 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%, 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%, снижение 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%,	гемоглобина 0,5%, повышение концентрации натрия 0,5% и 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 26,9%, 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 6,8%, 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 МНО 1,3%, снижение концентрации глюкозы 1,2%, повышение концентрации натрия 0,5%. Среди пациентов, получавших пембролизумаб в комбинации с акситинибом или леватинибом, 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),
---	--

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 30.06.2023 № 12258

(Входящий МЗ №4235298)

повышение концентрации натрия 0,4%, повышение концентрации гемоглобина 0,1%. <u>Иммуногенность</u> У 36 (1,8%) из 2034 подлежащих оценке пациентов, получивших лечение препаратом Китруда® 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. <u>Дети</u> 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	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%, повышение концентрации глюкозы 7,8%, 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%, снижение 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 мазни 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%. <u>Иммуногенность</u> У 36 (1,8%) из 2034 подлежащих оценке пациентов, получивших лечение препаратом Китруда® 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,
--	---

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ

от 30.06.2023 № 12258

(Входящий МЗ № 4235298)

пембролизумаб. Наиболее частыми нежелательными реакциями (сообщенными с частотой не менее 20% у пациентов детского возраста) были повышение температуры тела (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 лекарственных реакций независимо от оценки исследователем причинно-следственной связи. <u>Сообщение о предполагаемых нежелательных реакциях</u> Сообщения о предполагаемых нежелательных реакциях после государственной регистрации лекарственного препарата важны. Это позволяет осуществлять непрерывный мониторинг соотношения польза / риск лекарственного препарата. Медицинским работникам предлагается сообщать о любых предполагаемых нежелательных реакциях.	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. <u>Дети</u> 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 повышение температуры тела (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
---	--

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ

от 30.06.2023 № 12258

(Входящий МЗ № 4235298)

	реакций, которые привели к летальному исходу. Частота приведена на основании всех зарегистрированных нежелательных лекарственных реакций акцией независимо от оценки исследователем причинно-следственной связи. <u>Сообщение о предполагаемых нежелательных реакциях</u> Сообщения о предполагаемых нежелательных реакциях после государственной регистрации лекарственного препарата важны. Это позволяет осуществлять непрерывный мониторинг соотношения польза / риск лекарственного препарата. Медицинским работникам предлагается сообщать о любых предполагаемых нежелательных реакциях.
--	--

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 30.06.2023 № 12258
(Входящий МЗ №4235298)

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯИммуноопосредованные нежелательные реакции

У пациентов, получавших препарат Китруда®, отмечались иммуноопосредованные нежелательные реакции, включая тяжелые и случаи с летальным исходом. Иммуноопосредованные нежелательные реакции могут возникать после отмены терапии препаратом Китруда®. Большинство иммуноопосредованных нежелательных реакций, наблюдавшихся в клинических исследованиях, были обратимы и контролировались посредством временной отмены терапии препаратом Китруда®, применения кортикостероидов и/или симптоматической терапии. Иммуноопосредованные нежелательные реакции, затрагивающие более одной системы организма, могут развиваться одновременно. При подозрении на иммуноопосредованные нежелательные реакции требуется провести тщательную оценку с целью подтвердить этиологию или исключить другие возможные причины. Основываясь на тяжести нежелательной реакции, необходимо временно отменить терапию препаратом Китруда® и рассмотреть возможность назначения кортикостероидов. С момента улучшения до 1 или менее степени тяжести, начать постепенное уменьшение дозы кортикостероидов и продолжить его в течение, по меньшей мере, 1 месяца. Согласно ограниченным данным, полученным в клинических исследованиях, у пациентов, у которых иммуноопосредованные нежелательные реакции не подавались

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯИммуноопосредованные нежелательные реакции

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

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

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 30.06.2023 № 12258

(Входящий МЗ №4235298)

контролю при применении кортикостероидов, может быть рассмотрена возможность назначения других системных иммунодепрессантов. Возобновление терапии препаратом Китруда® возможно в случае, если выраженность нежелательной реакции остается 1 или менее степени тяжести после постепенного уменьшения дозы кортикостероидов. При возникновении другого эпизода нежелательной реакции тяжелой степени необходимо полностью прекратить применение препарата Китруда® (см. «Способ применения и дозы» и «Побочное действие»). <u>Иммуноопосредованный пневмонит</u> У пациентов, получавших препарат Китруда®, сообщалось о случаях развития пневмонита (включая случаи с летальным исходом). Необходимо проводить активное наблюдение за пациентами в отношении признаков и симптомов пневмонита. При подозрении на пневмонит необходимо провести рентгенологическое исследование для исключения других причин. Терапию кортикостероидами назначают при пневмоните 2 или выше степени тяжести (начальная доза 1–2 мг/кг/сутки преднизона или аналога с последующим постепенным уменьшением дозы). Временно отменяют терапию препаратом Китруда® при пневмоните 2 (умеренной) степени тяжести и полностью отменяют при 3 (тяжелой) или 4 (жизнеугрожающей) степени тяжести пневмонита или рецидиве пневмонита 2 (умеренной) степени тяжести (см. «Способ применения и дозы»).	контролю при применении кортикостероидов, может быть рассмотрена возможность назначения других системных иммунодепрессантов. Возобновление терапии препаратом Китруда® возможно в случае, если выраженность нежелательной реакции остается 1 или менее степени тяжести после постепенного уменьшения дозы кортикостероидов. При возникновении другого эпизода нежелательной реакции тяжелой степени необходимо полностью прекратить применение препарата Китруда® (см. «Способ применения и дозы» и «Побочное действие»). <u>Иммуноопосредованный пневмонит</u> У пациентов, получавших препарат Китруда®, сообщалось о случаях развития пневмонита (включая случаи с летальным исходом). Необходимо проводить активное наблюдение за пациентами в отношении признаков и симптомов пневмонита. При подозрении на пневмонит необходимо провести рентгенологическое исследование для исключения других причин. Терапию кортикостероидами назначают при пневмоните 2 или выше степени тяжести (начальная доза 1–2 мг/кг/сутки преднизона или аналога с последующим постепенным уменьшением дозы). Временно отменяют терапию препаратом Китруда® при пневмоните 2 (умеренной) степени тяжести и полностью отменяют при 3 (тяжелой) или 4 (жизнеугрожающей) степени тяжести пневмонита или рецидиве пневмонита 2 (умеренной) степени тяжести (см. «Способ применения и дозы»).
--	--

<u>Иммуноопосредованный колит</u> У пациентов, получавших препарат Китруда®, сообщалось о случаях развития колита (см. «Побочное действие»). Необходимо проводить активное наблюдение за пациентами в отношении признаков и симптомов колита и исключить другие причины его развития. Терапию кортикостероидами назначают при 2 или выше степени тяжести (начальная доза 1–2 мг/кг/сутки преднизона или аналога с последующим постепенным уменьшением дозы). Временно отменяют применение препарата Китруда® при 2 (умеренной) или 3 (тяжелой) степени тяжести колита и полностью отменяют при колите 4 (жизнеугрожающей) степени тяжести (см. «Способ применения и дозы»).	<u>Иммуноопосредованный колит</u> У пациентов, получавших препарат Китруда®, сообщалось о случаях развития колита (см. «Побочное действие»). Необходимо проводить активное наблюдение за пациентами в отношении признаков и симптомов колита и исключить другие причины его развития. Терапию кортикостероидами назначают при 2 или выше степени тяжести (начальная доза 1–2 мг/кг/сутки преднизона или аналога с последующим постепенным уменьшением дозы). Временно отменяют применение препарата Китруда® при 2 (умеренной) или 3 (тяжелой) степени тяжести колита и полностью отменяют при колите 4 (жизнеугрожающей) степени тяжести (см. «Способ применения и дозы»).
<u>Иммуноопосредованный гепатит</u> У пациентов, получавших препарат Китруда®, сообщалось о случаях развития гепатита (см. «Побочное действие»). Необходимо проводить наблюдение за пациентами в отношении динамики функциональных показателей печени (в начале лечения, периодически на протяжении терапии, а также на основании клинической оценки) и симптомов гепатита и исключить другие причины. Терапию кортикостероидами назначают при гепатите 2 степени тяжести (начальная доза 0,5–1 мг/кг/сутки преднизона (или аналогичная) с последующим постепенным уменьшением дозы) и при гепатите 3 степени тяжести	<u>Иммуноопосредованный гепатит</u> У пациентов, получавших препарат Китруда®, сообщалось о случаях развития гепатита (см. «Побочное действие»). Необходимо проводить наблюдение за пациентами в отношении динамики функциональных показателей печени (в начале лечения, периодически на протяжении терапии, а также на основании клинической оценки) и симптомов гепатита и исключить другие причины. Терапию кортикостероидами назначают при гепатите 2 степени тяжести (начальная доза 0,5–1 мг/кг/сутки преднизона (или аналогичная) с последующим постепенным уменьшением дозы) и при гепатите 3 степени тяжести

или выше (1–2 мг/кг/сутки преднизона (или аналогичная) с последующим постепенным уменьшением дозы). Временно или полностью отменяют терапию препаратом Китруда® в соответствии с уровнем повышения активности ферментов печени (см. «Способ применения и дозы»).	или выше (1–2 мг/кг/сутки преднизона (или аналогичная) с последующим постепенным уменьшением дозы). Временно или полностью отменяют терапию препаратом Китруда® в соответствии с уровнем повышения активности ферментов печени (см. «Способ применения и дозы»).
<u>Иммуноопосредованный нефрит</u>	<u>Иммуноопосредованный нефрит</u>
У пациентов, получавших препарат Китруда®, сообщалось о случаях развития нефрита (см. «Побочное действие»). Необходимо проводить наблюдение за пациентами в отношении изменения функции почек и исключить другие причины. Терапию кортикостероидами назначают при развитии нежелательных явлений 2 и выше степени тяжести (начальная доза 1–2 мг/кг/сутки преднизона (или аналогичная) с последующим постепенным уменьшением дозы). Временно отменяют терапию препаратом Китруда® в случае развития 2 (умеренной) степени тяжести нефрита и полностью отменяют при 3 (тяжелой) или 4 (жизнеугрожающей) степени тяжести нефрита (см. «Способ применения и дозы»).	У пациентов, получавших препарат Китруда®, сообщалось о случаях развития нефрита (см. «Побочное действие»). Необходимо проводить наблюдение за пациентами в отношении изменения функции почек и исключить другие причины. Терапию кортикостероидами назначают при развитии нежелательных явлений 2 и выше степени тяжести (начальная доза 1–2 мг/кг/сутки преднизона (или аналогичная) с последующим постепенным уменьшением дозы). Временно отменяют терапию препаратом Китруда® в случае развития 2 (умеренной) степени тяжести нефрита и полностью отменяют при 3 (тяжелой) или 4 (жизнеугрожающей) степени тяжести нефрита (см. «Способ применения и дозы»).
<u>Иммуноопосредованные эндокринопатии</u>	<u>Иммуноопосредованные эндокринопатии</u>
У пациентов, получавших препарат Китруда®, сообщалось о случаях развития недостаточности функции надпочечников (первичной и вторичной). У пациентов, получавших препарат Китруда®, также сообщалось о случаях развития гипопаратиреоза (см. «Побочное действие»).	У пациентов, получавших препарат Китруда®, сообщалось о случаях развития недостаточности функции надпочечников (первичной и вторичной). У пациентов, получавших препарат Китруда®, также сообщалось о случаях развития гипопаратиреоза (см. «Побочное действие»).

Необходимо проводить наблюдение за пациентами в отношении признаков и симптомов недостаточности функции надпочечников и гипопаратиреоза (включая гипопаратиреоз) и исключить другие причины. В случае проявления вторичной надпочечниковой недостаточности назначают терапию кортикостероидами или другую заместительную гормональную терапию в соответствии с клинической оценкой. Временно отменяют терапию препаратом Кситруда® в случае 2 (умеренной) степени тяжести гипопаратиреоза, полностью отменяют при 3 (тяжелой) или 4 (жизнеугрожающей) степени тяжести недостаточности функции надпочечников или гипопаратиреоза (см. «Способ применения и дозы»). У пациентов, получавших препарат Кситруда®, сообщалось о случаях развития сахарного диабета 1 типа, включая случаи развития диабетического кетоацидоза. Необходимо проводить наблюдение за пациентами в отношении гипергликемии или других признаков и симптомов сахарного диабета. При сахарном диабете 1 типа назначают инсулин, а в случаях тяжелой гипергликемии терапию препаратом Кситруда® временно отменяют до достижения контроля над метаболизмом. У пациентов, получавших препарат Кситруда®, сообщалось о нарушениях со стороны щитовидной железы, включая гипертиреоз, гипотиреоз и тиреоидит; они могут развиваться в любой момент времени на протяжении лечения. Исходя из этого, требуется наблюдение за пациентами в отношении изменения функции щитовидной железы (в начале	Необходимо проводить наблюдение за пациентами в отношении признаков и симптомов недостаточности функции надпочечников и гипопаратиреоза (включая гипопаратиреоз) и исключить другие причины. В случае проявления вторичной надпочечниковой недостаточности назначают терапию кортикостероидами или другую заместительную гормональную терапию в соответствии с клинической оценкой. Временно отменяют терапию препаратом Кситруда® в случае 2 (умеренной) степени тяжести гипопаратиреоза, полностью отменяют при 3 (тяжелой) или 4 (жизнеугрожающей) степени тяжести недостаточности функции надпочечников или гипопаратиреоза (см. «Способ применения и дозы»). У пациентов, получавших препарат Кситруда®, сообщалось о случаях развития сахарного диабета 1 типа, включая случаи развития диабетического кетоацидоза. Необходимо проводить наблюдение за пациентами в отношении гипергликемии или других признаков и симптомов сахарного диабета. При сахарном диабете 1 типа назначают инсулин, а в случаях тяжелой гипергликемии терапию препаратом Кситруда® временно отменяют до достижения контроля над метаболизмом. У пациентов, получавших препарат Кситруда®, сообщалось о нарушениях со стороны щитовидной железы, включая гипертиреоз, гипотиреоз и тиреоидит; они могут развиваться в любой момент времени на протяжении лечения. Исходя из этого, требуется наблюдение за
--	---

лечения, периодически на протяжении терапии, а также на основании клинической оценки) и клинических признаков и симптомов нарушений функции щитовидной железы. Лечение гипотиреоза может осуществляться посредством заместительной терапии без прерывания лечения и без применения кортикостероидов. При гипертиреозе возможно симптоматическое лечение. Временно или полностью отменяют терапию препаратом Китруда® при тяжелой (3) или жизнеугрожающей (4) степени тяжести гипертиреоза (см. «Способ применения и дозы»). У пациентов с тяжелой (3) или жизнеугрожающей (4) степенью тяжести эندокринопатии при улучшении до 2 или ниже степени тяжести и контроле посредством заместительной гормонотерапии может рассматриваться продолжение применения препарата Китруда®. <u>Кожные реакции тяжелой степени</u> У пациентов, получавших препарат Китруда®, сообщалось о случаях развития иммуноопосредованных кожных реакций тяжелой степени. Необходимо проводить наблюдение за пациентами в отношении предполагаемых кожных реакций тяжелой степени и исключить другие причины. Исходя из степени тяжести нежелательной реакции временно или полностью отменяют терапию препаратом Китруда® и назначают терапию кортикостероидами (см. «Способ применения и дозы»).	пациентами в отношении изменения функции щитовидной железы (в начале лечения, периодически на протяжении терапии, а также на основании клинической оценки) и клинических признаков и симптомов нарушений функции щитовидной железы. Лечение гипотиреоза может осуществляться посредством заместительной терапии без прерывания лечения и без применения кортикостероидов. При гипертиреозе возможно симптоматическое лечение. Временно или полностью отменяют терапию препаратом Китруда® при тяжелой (3) или жизнеугрожающей (4) степени тяжести гипертиреоза (см. «Способ применения и дозы»). У пациентов с тяжелой (3) или жизнеугрожающей (4) степенью тяжести эндокринопатии при улучшении до 2 или ниже степени тяжести и контроле посредством заместительной гормонотерапии может рассматриваться продолжение применения препарата Китруда®. <u>Кожные реакции тяжелой степени</u> У пациентов, получавших препарат Китруда®, сообщалось о случаях развития иммуноопосредованных кожных реакций тяжелой степени. Необходимо проводить наблюдение за пациентами в отношении предполагаемых кожных реакций тяжелой степени и исключить другие причины. Исходя из степени тяжести нежелательной реакции временно или полностью отменяют терапию препаратом Китруда® и назначают терапию кортикостероидами (см. «Способ применения и дозы»).
---	--

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 30.06.2023 № 12258
(Входящий МЗ №4235298)

У пациентов, получавших препарат Китруда®, сообщалось о случаях развития ССД и ТЭН, в том числе с летальным исходом. При появлении признаков или симптомов развития ССД или ТЭН временно отменяют терапию препаратом Китруда® и направляют пациента за специализированной помощью для обследования и лечения. Если ССД или ТЭН подтверждены, полностью отменяют терапию препаратом Китруда® (см. «Способ применения и дозы»).	У пациентов, получавших препарат Китруда®, сообщалось о случаях развития ССД и ТЭН, в том числе с летальным исходом. При появлении признаков или симптомов развития ССД или ТЭН временно отменяют терапию препаратом Китруда® и направляют пациента за специализированной помощью для обследования и лечения. Если ССД или ТЭН подтверждены, полностью отменяют терапию препаратом Китруда® (см. «Способ применения и дозы»).
<u>Другие иммуноопосредованные нежелательные реакции</u> Следующие дополнительные клинически значимые иммуноопосредованные нежелательные реакции отмечались в клинических исследованиях или пострегистрационном периоде применения препарата: увеит, артрит, миоцит, миокардит, панкреатит, синдром Гийена-Барре, миастенический синдром, гемолитическая анемия, саркоидоз, энцефалит, миелит, васкулит, склерозирующий холангит и гастрит. Исходя из степени тяжести и типа нежелательной реакции, применение препарата Китруда® следует временно отменить при нежелательных реакциях 2 степени и 3 степени и назначить применение кортикостероидов. Применение препарата Китруда® можно возобновить в течение 12 недель после введения последней дозы препарата, если степень нежелательной реакции ≤ 1 и доза кортикостероидов уменьшена до ≤ 10 мг в день преднизона или эквивалента.	<u>Другие иммуноопосредованные нежелательные реакции</u> Следующие дополнительные клинически значимые иммуноопосредованные нежелательные реакции отмечались в клинических исследованиях или пострегистрационном периоде применения препарата: увеит, артрит, миоцит, миокардит, панкреатит, синдром Гийена-Барре, миастенический синдром, гемолитическая анемия, саркоидоз, энцефалит, миелит, васкулит, склерозирующий холангит, гастрит и гипопаратиреоз. Исходя из степени тяжести и типа нежелательной реакции, применение препарата Китруда® следует временно отменить при нежелательных реакциях 2 степени и 3 степени и назначить применение кортикостероидов. Применение препарата Китруда® можно возобновить в течение 12 недель после введения последней дозы препарата, если степень

Применение препарата Китруда® следует полностью отменить в случае любой повторной иммуноопосредованной 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 препарата Китруда® следует полностью отменить. <i>Связанные с трансплантацией нежелательные реакции</i> Сообщалось об отторжении трансплантированных органов в пострегистрационном периоде у пациентов, получавших лечение препаратом Китруда®. Лечение препаратом Китруда® может увеличить риск отторжения трансплантированных органов у этих пациентов. Сообщалось об острой реакции «трансплантат против хозяина» (РТПХ), включая летальный РТПХ, после лечения препаратом Китруда® у пациентов с аллогенной трансплантацией гемопоэтических стволовых клеток (ТГСК) в анамнезе. У пациентов, у которых возникла РТПХ после процедуры трансплантации, может быть повышен риск РТПХ после лечения препаратом Китруда®. Необходимо рассмотреть преимущества от лечения препаратом Китруда® по	нежелательной реакции ≤ 1 и доза кортикостероидов уменьшена до ≤ 10 мг в день преднизона или эквивалента. Применение препарата Китруда® следует полностью отменить в случае любой повторной иммуноопосредованной 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 препарата Китруда® следует полностью отменить. <i>Связанные с трансплантацией нежелательные реакции</i> Сообщалось об отторжении трансплантированных органов в пострегистрационном периоде у пациентов, получавших лечение препаратом Китруда®. Лечение препаратом Китруда® может увеличить риск отторжения трансплантированных органов у реципиентов. Необходимо рассмотреть преимущества от лечения препаратом Китруда® по сравнению с риском возможного отторжения органов у этих пациентов. Сообщалось об острой реакции «трансплантат против хозяина» (РТПХ), включая летальный РТПХ, после лечения препаратом Китруда® у пациентов с аллогенной трансплантацией гемопоэтических стволовых клеток (ТГСК) в анамнезе. У пациентов, у которых возникла РТПХ после процедуры трансплантации, может быть повышен
--	--

сравнению с риском возможного РТПХ у пациентов с аллогенной ТТСК в анамнезе. Повышение активности ферментов печени при терапии препаратом Китруда® в комбинации с акситинибом при ПКР При терапии препаратом Китруда® в комбинации с акситинибом у пациентов с распространенным ПКР наблюдалась более высокая, чем ожидаемая, частота повышения активности АЛТ и АСТ 3 и 4 степени тяжести (см. «Побочное действие»). До начала и периодически в течение лечения следует проводить мониторинг активности ферментов печени. Следует рассмотреть более частое проведение мониторинга активности ферментов печени по сравнению с применением лекарственных препаратов в качестве монотерапии. Следует соблюдать рекомендации по лечению пациентов для обоих лекарственных препаратов (см. «Способ применения и дозы» и инструкцию по медицинскому применению лекарственного препарата акситиниб). Повышенная смертность при множественной миеломе, когда препарат Китруда® добавляется к аналогу талидомида и дексаметазону В двух рандомизированных клинических исследованиях у пациентов с множественной миеломой добавление препарата Китруда® к аналогу талидомида и дексаметазону приводило к увеличению смертности, данное показание к применению отсутствует для антител,	риск РТПХ после лечения препаратом Китруда®. Необходимо рассмотреть преимущества от лечения препаратом Китруда® по сравнению с риском возможного РТПХ у пациентов с аллогенной ТТСК в анамнезе. Повышение активности ферментов печени при терапии препаратом Китруда® в комбинации с акситинибом при ПКР При терапии препаратом Китруда® в комбинации с акситинибом у пациентов с распространенным ПКР наблюдалась более высокая, чем ожидаемая, частота повышения активности АЛТ и АСТ 3 и 4 степени тяжести (см. «Побочное действие»). До начала и периодически в течение лечения следует проводить мониторинг активности ферментов печени. Следует рассмотреть более частое проведение мониторинга активности ферментов печени по сравнению с применением лекарственных препаратов в качестве монотерапии. Следует соблюдать рекомендации по лечению пациентов для обоих лекарственных препаратов (см. «Способ применения и дозы» и инструкцию по медицинскому применению лекарственного препарата акситиниб). Повышенная смертность при множественной миеломе, когда препарат Китруда® добавляется к аналогу талидомида и дексаметазону В двух рандомизированных клинических исследованиях у пациентов с множественной миеломой добавление препарата Китруда® к аналогу
--	--

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ

от 30.06.2023 № 12258

(Входящий МЗ №4235298)

блокирующих PD-1 или PD-L1. Лечение пациентов с множественной миеломой антителом, блокирующим PD-1 или PD-L1, в комбинации с аналогом талидомида и дексаметазоном не рекомендуется вне контролируемых клинических исследований. Инфузионные реакции Тяжелые инфузионные реакции, включая реакцию гиперчувствительности и анафилаксию, сообщались у 6 (0,2%) из 2799 пациентов, получавших лечение препаратом Китруда® в клинических исследованиях KEYNOTE-001, KEYNOTE-002, KEYNOTE-006 и KEYNOTE-010. При тяжелой степени тяжести инфузионной реакции необходимо прервать инфузию и полностью прекратить терапию препаратом Китруда® (см. «Способ применения и дозы»). У пациентов с легкой или умеренной степенью тяжести инфузионных реакций может рассматриваться возможность продолжения терапии препаратом Китруда® под тщательным наблюдением врача; премедикацией посредством применения жаропонижающих и антигистаминных препаратов. Меры предосторожности при конкретных заболеваниях <u>Применение пембролизумаба у пациентов с уротелиальным раком, которые ранее получали химиотерапию, включающую препараты платины</u>	талидомида и дексаметазону приводило к увеличению смертности, данное показание к применению отсутствует для антител, блокирующих PD-1 или PD-L1. Лечение пациентов с множественной миеломой антителом, блокирующим PD-1 или PD-L1, в комбинации с аналогом талидомида и дексаметазоном не рекомендуется вне контролируемых клинических исследований. Инфузионные реакции Тяжелые инфузионные реакции, включая реакцию гиперчувствительности и анафилаксию, сообщались у 6 (0,2%) из 2799 пациентов, получавших лечение препаратом Китруда® в клинических исследованиях KEYNOTE-001, KEYNOTE-002, KEYNOTE-006 и KEYNOTE-010. При тяжелой степени тяжести инфузионной реакции необходимо прервать инфузию и полностью прекратить терапию препаратом Китруда® (см. «Способ применения и дозы»). У пациентов с легкой или умеренной степенью тяжести инфузионных реакций может рассматриваться возможность продолжения терапии препаратом Китруда® под тщательным наблюдением врача; премедикацией посредством применения жаропонижающих и антигистаминных препаратов. Меры предосторожности при конкретных заболеваниях
--	--

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 30.06.2023 № 12258
(Входящий МЗ №4235298)

Врач до начала лечения должен учитывать отсроченное начало действия пембролизумаба у пациентов с плохим прогнозом и/или агрессивным заболеванием. 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. <u>Применение пембролизумаба в качестве терапии первой линии у пациентов с НМРЛ</u> 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. 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.	<u>Применение пембролизумаба у пациентов с уротелиальным раком, которые ранее получали химиотерапию, включающую препараты платины</u> Врач до начала лечения должен учитывать отсроченное начало действия пембролизумаба у пациентов с плохим прогнозом и/или агрессивным заболеванием. 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. <u>Применение пембролизумаба в качестве терапии первой линии у пациентов с НМРЛ</u> 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. 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
---	--

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ

от 30.06.2023 № 12258

(Входящий МЗ №4235298)

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. Данные по эффективности и безопасности у пациентов в возрасте ≥ 75 лет ограничены. У пациентов в возрасте ≥ 75 лет комбинированную терапию пембролизумабом следует применять с осторожностью после тщательной оценки потенциальной пользы/риска в индивидуальном порядке. <u>Применение пембролизумаба в качестве терапии первой линии у пациентов с ПРГШ</u>	ранее нелеченных пациентов с HMRJ 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. Данные по эффективности и безопасности у пациентов в возрасте ≥ 75 лет ограничены. У пациентов в возрасте ≥ 75 лет комбинированную терапию пембролизумабом следует применять с осторожностью после тщательной оценки потенциальной пользы/риска в индивидуальном порядке.
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. Врач должен учитывать соотношение польза/риск существующих вариантов терапии (монотерапия пембролизумабом или пембролизумаб в комбинации с химиотерапией) до начала лечения у пациентов с ПРГШ с экспрессией PD-L1 опухолевыми клетками. <u>Применение пембролизумаба в качестве адъювантной терапии у пациентов с меланомой</u>	<u>Применение пембролизумаба в качестве терапии первой линии у пациентов с ПРГШ</u> 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. Врач должен учитывать соотношение польза/риск существующих вариантов терапии (монотерапия пембролизумабом или пембролизумаб в комбинации с химиотерапией) до начала лечения у пациентов с ПРГШ с экспрессией PD-L1 опухолевыми клетками.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ

от 30.06.2023 № 12258

(Входящий МЗ №4235298)

Наблюдалась тенденция к увеличению частоты тяжелых и серьезных нежелательных реакций у пациентов в возрасте ≥ 75 лет. Данные по безопасности применения пембролизумаба в качестве адъювантной терапии у пациентов с меланомой в возрасте ≥ 75 лет ограничены. <u>Применение пембролизумаба в комбинации с акситинибом в качестве терапии первой линии у пациентов с ПКР</u> 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. <u>Применение пембролизумаба в качестве терапии первой линии у пациентов с KPP с MSI-H/ dMMR</u> В исследовании KEYNOTE-177 наблюдалось более высокое отношение рисков событий общей выживаемости при применении пембролизумаба по сравнению с последующим преимуществом пембролизумаба в отношении долгосрочной выживаемости.	<u>Применение пембролизумаба в качестве адъювантной терапии у пациентов с меланомой</u> Наблюдалась тенденция к увеличению частоты тяжелых и серьезных нежелательных реакций у пациентов в возрасте ≥ 75 лет. Данные по безопасности применения пембролизумаба в качестве адъювантной терапии у пациентов с меланомой в возрасте ≥ 75 лет ограничены. <u>Применение пембролизумаба в комбинации с акситинибом в качестве терапии первой линии у пациентов с ПКР</u> 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. <u>Применение пембролизумаба в качестве терапии первой линии у пациентов с KPP с MSI-H/ dMMR</u> В исследовании KEYNOTE-177 наблюдалось более высокое отношение рисков событий общей выживаемости при применении пембролизумаба по сравнению с химиотерапией в течение первых 4 месяцев
--	--

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ

от 30.06.2023 № 12258

(Входящий МЗ №4235298)

Применение у детей (<18 лет) 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 препаратом Китруда®. Пациенты получили 4 дозы (медиана) препарата Китруда® (диапазон от 1 до 35 доз), 138 пациентов (86%) получили 2 и более доз препарата Китруда®. Концентрации препарата Китруда® у пациентов детского возраста были сопоставимыми с таковыми у взрослых пациентов в таком же режиме дозирования (2 мг/кг каждые 3 недели). Профиль безопасности у пациентов детского возраста был сходным с таковым у взрослых пациентов, получивших препарат Китруда®. Наиболее частыми нежелательными реакциями (сообщенными с частотой не менее 20% у пациентов детского возраста) были повышение температуры тела, рвота, 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.	лечения с последующим преимуществом пембролизумаба в отношении долгосрочной выживаемости. Применение у детей (<18 лет) 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 препаратом Китруда®. Пациенты получили 4 дозы (медиана) препарата Китруда® (диапазон от 1 до 35 доз), 138 пациентов (86%) получили 2 и более доз препарата Китруда®. Концентрации препарата Китруда® у пациентов детского возраста были сопоставимыми с таковыми у взрослых пациентов в таком же режиме дозирования (2 мг/кг каждые 3 недели). Профиль безопасности у пациентов детского возраста был сходным с таковым у взрослых пациентов, получивших препарат Китруда®. Наиболее частыми нежелательными реакциями (сообщенными с частотой не менее 20% у пациентов детского возраста) были повышение температуры тела, рвота, 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.
---	--

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ

от 30.06.2023 № 12258

(Входящий МЗ №4235298)

Ведущий специалист отдела по работе
с регуляторными органами
ООО «МСД Фармасьютикалс»



Назарова С.Б.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 30.06.2023 № 12258
(Входящий МЗ №4235298)