

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

1. НАИМЕНОВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

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

2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ

Действующее вещество: пембролизумаб.

В 1 мл концентрата для приготовления раствора для инфузий содержится 25 мг пембролизумаба.

Каждый флакон содержит 100 мг пембролизумаба.

* Пембролизумаб – это гуманизированное моноклональное антитело, селективно блокирующее взаимодействие между рецептором PD-1 и его лигандами PD-L1 и PD-L2.

Пембролизумаб получен в клетках яичников китайского хомячка по технологии рекомбинантной ДНК. Пембролизумаб является иммуноглобулином изотипа IgG4 каппа с молекулярной массой около 149 кДа.

Полный перечень вспомогательных веществ приведен в разделе 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

Концентрат для приготовления раствора для инфузий.

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

4. КЛИНИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ

4.1. Показания к применению

Меланома

Препарат Арфлейда показан к применению в качестве монотерапии у взрослых с неоперабельной или метастатической меланомой.

Препарат Арфлейда показан к применению в качестве адъювантной монотерапии после хирургического лечения у взрослых с меланомой III стадии с поражением лимфатических узлов.

Немелкоклеточный рак легкого

Препарат Арфлейда показан к применению в комбинации с химиотерапией, включающей препарат платины и пеметрексед, в качестве 1-ой линии терапии у взрослых с метастатическим немелкоклеточным немелкоклеточным раком легкого (НМРЛ) при отсутствии мутаций в генах эпидермального фактора роста (EGFR) или киназы анапластической лимфомы (ALK).

Препарат Арфлейда показан к применению в комбинации с карбоплатином и паклитакселом или альбумин-стабилизированным нанодисперсным паклитакселом в качестве 1-ой линии терапии у взрослых с метастатическим плоскоклеточным немелкоклеточным раком легкого.

Препарат Арфлейда показан к применению в качестве монотерапии 1-ой линии у взрослых с местнораспространенным или метастатическим НМРЛ с экспрессией PD-L1 TPS ≥ 1 % опухолевыми клетками, определяемой валидированным тестом, при отсутствии мутаций в генах EGFR или ALK.

Препарат Арфлейда показан к применению в качестве монотерапии для лечения взрослых с распространенным немелкоклеточным раком легкого с экспрессией PD-L1 TPS ≥ 1 % опухолевыми клетками, определяемой валидированным тестом, которые ранее получали терапию, включающие препараты платины. При наличии мутаций в генах EGFR или ALK пациенты должны получить соответствующую специфическую терапию прежде, чем им будет назначено лечение препаратом Арфлейда.

Рак головы и шеи

Препарат Арфлейда показан к применению в качестве монотерапии 1-ой линии у взрослых с метастатическим или неоперабельным рецидивирующим плоскоклеточным раком головы и шеи (ПРГШ) с экспрессией PD-L1 (комбинированный показатель позитивности (combined positive score, CPS)) CPS ≥ 1 .

Препарат Арфлейда показан к применению в комбинации с химиотерапией, включающей препарат платины и 5-фторурацил (5-ФУ), в качестве 1-ой линии терапии у взрослых с метастатическим или неоперабельным рецидивирующим плоскоклеточным раком головы и шеи (ПРГШ) с экспрессией PD-L1 CPS ≥ 1 .

Препарат Арфлейда показан к применению в качестве монотерапии для лечения взрослых с метастатическим или неоперабельным рецидивирующим ПРГШ с экспрессией PD-L1 TPS ≥ 50 % и прогрессированием заболевания во время или после химиотерапии, включающей препараты платины.

Классическая лимфома Ходжкина

Препарат Арфлейда показан к применению в качестве монотерапии для лечения взрослых и детей в возрасте от 3 лет и старше с рецидивирующей или рефрактерной классической лимфомой Ходжкина (кЛХ) после выполнения аутологичной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток (аутоТГСК) или после одной и более предшествующей линий терапии при наличии противопоказаний к выполнению аутоТГСК.

Уротелиальный рак

Препарат Арфлейда показан к применению у взрослых с местнораспространенным или метастатическим уротелиальным раком, у которых невозможно проведение химиотерапии, включающей цисплатин, с экспрессией PD-L1 (комбинированный показатель позитивности (combined positive score, CPS) ≥ 10) по данным валидированного теста, а также у пациентов, которым невозможно проведение химиотерапии любыми препаратами платины, независимо от экспрессии PD-L1.

Препарат Арфлейда показан к применению в качестве монотерапии для лечения взрослых с местнораспространенным или метастатическим уротелиальным раком, которые ранее получали химиотерапию, включающую препараты платины.

Препарат Арфлейда показан к применению у взрослых с немышечно-инвазивным раком мочевого пузыря (РМП) высокого риска при отсутствии ответа на терапию БЦЖ, при наличии карциномы *in-situ* (CIS) с папиллярной опухолью и без, которым не может быть проведена цистэктомия или отказавшимся от ее выполнения.

Рак пищевода

Препарат Арфлейда показан к применению в комбинации с химиотерапией на основе препаратов платины и фторпиримидина в качестве 1-ой линии терапии у взрослых с местнораспространенным неоперабельным или метастатическим раком пищевода, или HER-2

негативной аденокарциномой пищеводно-желудочного перехода (опухоли с центром от 1 до 5 см выше пищеводно-желудочного перехода) с экспрессией PD-L1 CPS ≥ 10 .

Злокачественные новообразования с высоким уровнем микросателлитной нестабильности

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

Колоректальный рак

Препарат Арфлейда показан к применению в качестве монотерапии 1-ой линии у взрослых с неоперабельным или метастатическим колоректальным раком (КРР) с высокой микросателлитной нестабильностью (MSI-H) или нарушениями системы репарации ДНК (dMMR).

Рак шейки матки

Препарат Арфлейда показан к применению в комбинации с химиотерапией с бевацизумабом или без него для лечения взрослых со стойким, рецидивирующим или метастатическим раком шейки матки с экспрессией PD-L1 (CPS ≥ 1) по данным валидированного теста.

Препарат Арфлейда показан к применению в качестве монотерапии для лечения взрослых с рецидивирующим или метастатическим раком шейки матки с экспрессией PD-L1 (CPS ≥ 1) по данным валидированного теста при прогрессировании заболевания на фоне или после проведения химиотерапии.

Почечно-клеточный рак

Препарат Арфлейда показан к применению в комбинации с акситинибом в качестве 1-ой линии терапии у взрослых с распространенным почечно-клеточным раком (ПКР).

Препарат Арфлейда показан к применению в комбинации с ленватинибом в качестве 1-ой линии терапии у взрослых с распространенным ПКР.

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

Рак эндометрия

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

Плоскоклеточный рак кожи

Препарат Арфлейда показан к применению у взрослых с рецидивирующим или метастатическим плоскоклеточным раком кожи (ПКРК) или местнораспространенным ПКРК, который не может быть излечен хирургическим методом или лучевой терапией.

Тройной негативный рак молочной железы

Препарат Арфлейда показан к применению в комбинации с химиотерапией для лечения взрослых с неоперабельным местно-рецидивирующим или метастатическим тройным негативным раком молочной железы (ТНРМЖ) с экспрессией PD-L1 (CPS ≥ 10) по данным валидированного теста.

4.2. Режим дозирования и способ применения

Применение препарата Арфлейда следует начинать и проводить под наблюдением врача, имеющего опыт лечения онкологических заболеваний.

Отбор пациентов

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

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

Статус опухоли MSI-H или dMMR следует определять с помощью валидированного теста.

Поскольку у пациентов с глиомами высокой степени злокачественности влияние предшествующей химиотерапии на результаты тестирования 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.

Режим дозирования

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

При комбинированной терапии следует смотреть общие характеристики лекарственных препаратов (ОХЛП) совместно применяемых лекарственных препаратов. При введении препарата Арфлейда как части комбинированной внутривенной химиотерапии препарат Арфлейда следует вводить первым.

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

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

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

Рекомендуется продолжить лечение клинически стабильных пациентов с начальными признаками прогрессирования заболевания до момента подтверждения прогрессирования заболевания.

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

Временная или полная отмена лечения

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

Таблица 1. Рекомендуемые изменения дозы (см. раздел 4.4).

Нежелательные реакции	Степень тяжести	Изменение дозы
Иммуноопосредованный пневмонит	Умеренная (2 степень)	Временно отменить лечение до уменьшения нежелательных реакций до 0-1 степени*
	Тяжелая или жизнеугрожающая (3 или 4 степень) или рецидивирующая умеренная (2 степень)	Отменить лечение
Иммуноопосредованный колит	Умеренная или тяжелая (2 или 3 степень)	Временно отменить лечение до уменьшения нежелательных реакций до 0-1 степени*
	Жизнеугрожающая (4 степень) или рецидивирующая тяжелая (3 степень)	Отменить лечение
Иммуноопосредованный нефрит	Умеренная (2 степень)	Временно отменить лечение до уменьшения нежелательных реакций до 0-1 степени*
	Тяжелая или жизнеугрожающая (3 или 4 степень)	Отменить лечение
Иммуноопосредованные эндокринопатии	Тяжелая или жизнеугрожающая (3 или 4 степень)	Временно отменить лечение до уменьшения нежелательных реакций до 0-1 степени*. Для пациентов с тяжелой (3 степень) или жизнеугрожающей (4 степень) степенью эндокринопатий, которые улучшаются до 2 степени тяжести или ниже и контролируются при помощи заместительной гормонотерапии, можно рассмотреть

Нежелательные реакции	Степень тяжести	Изменение дозы
		возможность продолжения лечения препаратом Арфлейда
Иммуноопосредованный гепатит	Увеличение активности аспартатаминотрансферазы (АСТ) или аланинаминотрансферазы (АЛТ) (от 3 до 5 раз выше верхней границы нормы (ВГН)) или концентрации общего билирубина (ОБ) (от 1,5 до 3 раз выше ВГН)	Временно отменить лечение до уменьшения нежелательных реакций до 0-1 степени*
В случае увеличения активности ферментов печени у пациентов с ПКР, получающих комбинированную терапию с акситинибом, см. рекомендации по режиму дозирования после этой таблицы.	Увеличение активности АСТ или АЛТ (выше ВГН > 5 раз) или концентрации ОБ (выше ВГН > 3 раз)	Отменить лечение
	У пациентов с метастазами в печени, начавших лечение с умеренной степенью (2 степень) повышения АСТ или АЛТ, если повышение АСТ или АЛТ $\geq 50\%$ относительно исходных значений удерживается ≥ 1 недели	Отменить лечение
Иммуноопосредованные кожные реакции или синдром Стивенса-Джонсона (ССД) или токсический эпидермальный некролиз (ТЭН)	Тяжелые кожные реакции (3 степень) или подозрение на ССД или ТЭН	Временно отменить лечение до уменьшения нежелательных реакций до 0-1 степени*
	Тяжелые кожные реакции (4 степень) или подтвержденный ССД или ТЭН	Отменить лечение
Другие иммуноопосредованные нежелательные реакции	В зависимости от тяжести и типа реакции (2 или 3 степень)	Временно отменить лечение до уменьшения нежелательных реакций до 0-1 степени*
	Тяжелый или жизнеугрожающий (3 или 4 степень) миокардит, энцефалит или синдром Гийена-Барре	Отменить лечение
	Жизнеугрожающая (4 степень) или рецидивирующая тяжелая (3 степень)	Отменить лечение
Инфузионные реакции	Тяжелая или жизнеугрожающая (3 или 4 степень)	Отменить лечение

Примечание:

Оценки токсичности приведены согласно классификации Национального института рака США (NCI-CTCAE, издание 4).

Нежелательные реакции	Степень тяжести	Изменение дозы
-----------------------	-----------------	----------------

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

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

У пациентов с ПКР, получающих лечение препаратом Арфлейда 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 Арфлейда, и акситинибом до уменьшения нежелательных реакций до 0-1 степени тяжести. Рассмотреть возможность терапии кортикостероидами. Рассмотреть возможность повторного применения одного лекарственного препарата или последовательного повторного применения обоих лекарственных препаратов после разрешения этих нежелательных реакций. В случае повторного применения акситиниба рассмотреть возможность уменьшения дозы в соответствии с ОХЛП 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 Арфлейда, и акситинибом и рассмотреть возможность терапии кортикостероидами.

Для управления нежелательными реакциями при применении препарата Арфлейда 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 ОХЛП ленватиниба. Снижение дозы препарата Арфлейда не рекомендуется.

Особые группы пациентов

Лица пожилого возраста

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

Пациенты с почечной недостаточностью

Пациентам с почечной недостаточностью легкой или средней степени тяжести коррекция дозы не требуется. Лечение препаратом Арфлейда у пациентов с почечной недостаточностью тяжелой степени не изучалось (см. раздел 5.2).

Пациенты с печёночной недостаточностью

Пациентам с печёночной недостаточностью легкой или средней степени тяжести коррекция дозы не требуется. Лечение препаратом Арфлейда у пациентов с печёночной недостаточностью тяжелой степени не изучалось (см. раздел 5.2).

Пациенты с меланомой глаза

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

Дети

Безопасность и эффективность препарата Арфлейда у детей в возрасте от 0 до 18 лет по всем показаниям кроме «Классическая лимфома Ходжкина» не установлены. Имеющиеся на сегодняшний день данные приведены в разделах 4.8, 5.1 и 5.2.

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

Способ применения

Препарат Арфлейда следует вводить внутривенно в виде инфузии в течение 30 минут.

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

4.3. Противопоказания

- Гиперчувствительность к пембролизумабу или к любому из вспомогательных веществ, перечисленных в разделе 6.1;
- Беременность (см. раздел 4.6);
- Период грудного вскармливания (см. раздел 4.6).

4.4. Особые указания и меры предосторожности при применении

Прослеживаемость

В целях улучшения прослеживаемости биологических лекарственных препаратов необходимо регистрировать торговое наименование и серию введенного препарата в медицинской документации.

Иммуноопосредованные нежелательные реакции

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

Иммуноопосредованные нежелательные реакции могут возникать после отмены терапии пембролизумабом. Большинство иммуноопосредованных нежелательных реакций, наблюдавшихся в клинических исследованиях, были обратимы и контролировались посредством временной отмены терапии пембролизумабом, применения кортикостероидов и/или симптоматической терапии. Иммуноопосредованные нежелательные реакции, затрагивающие более одной системы организма, могут развиваться одновременно.

При подозрении на иммуноопосредованные нежелательные реакции требуется провести тщательную оценку с целью подтвердить этиологию или исключить другие возможные причины. Основываясь на тяжести нежелательной реакции необходимо временно отменить терапию пембролизумабом и рассмотреть возможность назначения кортикостероидов. С момента улучшения до 1 или менее степени тяжести, начать постепенное уменьшение дозы кортикостероидов и продолжить его в течение, по меньшей мере, 1 месяца. Согласно ограниченным данным, полученным в клинических исследованиях, у пациентов, у которых иммуноопосредованные нежелательные реакции не поддавались контролю при применении кортикостероидов, может быть рассмотрена возможность назначения других системных иммунодепрессантов. Возобновление терапии пембролизумабом возможно в 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 пембролизумаба (см. разделы 4.2 и 4.8).

Иммуноопосредованный пневмонит

У пациентов, получавших пембролизумаб, сообщалось о случаях развития пневмонита (включая случаи с летальным исходом). Необходимо проводить активное наблюдение за

пациентами в отношении признаков и симптомов пневмонита. При 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 пембролизумабом при пневмоните 2 (умеренной) степени тяжести и полностью отменяют при 3 (тяжелой) или 4 (жизнеугрожающей) степени тяжести пневмонита или рецидиве пневмонита 2 (умеренной) степени тяжести (см. раздел 4.2).

Иммуноопосредованный колит

У пациентов, получавших пембролизумаб, сообщалось о случаях развития колита (см. раздел 4.8). Необходимо проводить активное наблюдение за пациентами в отношении признаков и симптомов колита и исключить другие причины его развития. Терапию кортикостероидами назначают при 2 или выше степени тяжести (начальная доза 1-2 мг/кг/сутки преднизона или аналога с последующим постепенным уменьшением дозы).

Временно отменяют применение пембролизумаба при 2 (умеренной) или 3 (тяжелой) степени тяжести колита и полностью отменяют при колите 4 (жизнеугрожающей) степени тяжести (см. раздел 4.2).

Иммуноопосредованный гепатит

У пациентов, получавших пембролизумаб, сообщалось о случаях развития гепатита (см. раздел 4.8). Необходимо проводить наблюдение за пациентами в отношении динамики функциональных показателей печени (в начале лечения, периодически на протяжении терапии, а также на основании клинической оценки) и симптомов гепатита и исключить другие причины. Терапию кортикостероидами назначают при гепатите 2 степени тяжести (начальная доза 0,5–1 мг/кг/сутки преднизона (или эквивалента) с последующим постепенным уменьшением дозы) и при гепатите 3 степени тяжести или выше (1–2 мг/кг/сутки преднизона (или аналога) с последующим постепенным уменьшением дозы). Временно или полностью отменяют терапию пембролизумабом в соответствии с уровнем повышения активности ферментов печени (см. раздел 4.2).

Иммуноопосредованный нефрит

У пациентов, получавших пембролизумаб, сообщалось о случаях развития нефрита (см. раздел 4.8). Необходимо проводить наблюдение за пациентами в отношении изменения функции почек и исключить другие причины. Терапию кортикостероидами назначают при развитии нежелательных реакций 2 и выше степени тяжести (начальная доза 1-2 мг/кг/сутки преднизона (или эквивалента) с последующим постепенным уменьшением дозы). Временно отменяют терапию пембролизумабом в случае развития 2 (умеренной) степени тяжести нефрита и полностью отменяют при 3 (тяжелой) или 4 (жизнеугрожающей) степени тяжести нефрита (см. раздел 4.2).

Иммуноопосредованные эндокринопатии

У пациентов, получавших пембролизумаб, сообщалось о случаях развития недостаточной функции надпочечников (первичной и вторичной). У пациентов, получавших пембролизумаб, также сообщалось о случаях развития гипопизита (см. раздел 4.8).

Необходимо проводить наблюдение за пациентами в отношении признаков и симптомов недостаточности функции надпочечников и гипопизита (включая гипопитуитаризм) и исключить другие причины. В случае появления вторичной надпочечниковой недостаточности назначают терапию кортикостероидами или другую заместительную гормональную терапию в соответствии с клинической оценкой. Временно отменяют терапию пембролизумабом в случае 2 (умеренной) степени тяжести гипопизита, полностью отменяют при 3 (тяжелой) или 4

(жизнеугрожающей) степени тяжести недостаточности функции надпочечников или гипопизита.

У пациентов, получавших пембролизумаб, сообщалось о случаях развития сахарного диабета 1 типа, включая случаи развития диабетического кетоацидоза (см. раздел 4.8).

Необходимо проводить наблюдение за пациентами в отношении гипергликемии или других признаков и симптомов сахарного диабета. При сахарном диабете 1 типа назначают инсулин, и в случаях тяжелой гипергликемии терапию пембролизумабом временно отменяют до достижения контроля над метаболизмом (см. раздел 4.2).

У пациентов, получавших пембролизумаб, сообщалось о нарушениях со стороны щитовидной железы, включая гипертиреоз, гипотиреоз и тиреоидит; они могут развиваться в любой момент времени на протяжении лечения. Исходя из этого, требуется наблюдение за пациентами в отношении изменения функции щитовидной железы (в начале лечения, периодически на протяжении терапии, а также на основании клинической оценки) и клинических признаков и симптомов нарушений функции щитовидной железы. Лечение гипотиреоза может осуществляться посредством заместительной терапии без прерывания лечения и без применения кортикостероидов. При гипертиреозе возможно симптоматическое лечение. Временно или полностью отменяют терапию пембролизумабом при тяжелой (3) или жизнеугрожающей (4) степени тяжести гипертиреоза.

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 пембролизумаба.

Кожные реакции тяжелой степени

У пациентов, получавших пембролизумаб, сообщалось о случаях развития иммуноопосредованных кожных реакций тяжелой степени (см. раздел 4.8). Необходимо проводить наблюдение за пациентами в отношении предполагаемых кожных реакций тяжелой степени и исключить другие причины. Исходя из степени тяжести нежелательной реакции временно или полностью отменяют терапию пембролизумабом и назначают терапию кортикостероидами (см. раздел 4.2).

У пациентов, получавших пембролизумаб, сообщалось о случаях развития ССД и ТЭН, в том числе с летальным исходом (см. раздел 4.8). При проявлении признаков или симптомов развития ССД или ТЭН временно отменяют терапию пембролизумабом и направляют пациента за специализированной помощью для обследования и лечения. Если ССД или ТЭН подтверждены, полностью отменяют терапию пембролизумабом (см. раздел 4.2).

Другие иммуноопосредованные нежелательные реакции

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

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

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

Применение пембролизумаба 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 пембролизумаба следует полностью отменить.

Связанные с трансплантацией нежелательные реакции

Отторжение трансплантированных солидных органов

Сообщалось об отторжении трансплантированных органов в пострегистрационном периоде у пациентов, получавших лечение пембролизумабом. Лечение пембролизумабом может увеличить риск отторжения трансплантированных органов у реципиентов.

Необходимо рассмотреть преимущества от лечения пембролизумабом по сравнению с риском возможного отторжения органов у этих пациентов.

Осложнения аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток

Сообщалось об острой реакции «трансплантат против хозяина» (РТПХ), включая летальный РТПХ, после лечения пембролизумабом 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 пембролизумабом. Необходимо рассмотреть преимущества от лечения пембролизумабом по сравнению с риском возможного РТПХ у пациентов с аллогенной ТГСК в анамнезе.

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

При терапии пембролизумабом в комбинации с акситинибом у пациентов с распространенным ПКР наблюдалась более высокая, чем ожидаемая, частота повышения активности АЛТ и АСТ 3 и 4 степени тяжести (см. раздел 4.8). До начала и периодически в течение лечения следует проводить мониторинг активности ферментов печени. Следует рассмотреть более частое проведение мониторинга активности ферментов печени по сравнению с применением лекарственных препаратов в качестве монотерапии. Следует соблюдать рекомендации по лечению пациентов для обоих лекарственных препаратов (см. раздел 4.2 и ОХЛП акситиниба).

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

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

Инфузионные реакции

Тяжелые инфузионные реакции, включая реакцию гиперчувствительности и анафилаксию, сообщались у 6 (0,2 %) из 2799 пациентов, получавших лечение пембролизумабом 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 пембролизумабом (см. раздел 4.2). У пациентов с легкой или умеренной степенью тяжести инфузионных реакций может рассматриваться возможность продолжения терапии пембролизумабом под тщательным наблюдением врача; премедикацией посредством применения жаропонижающих и антигистаминных препаратов.

Меры предосторожности при конкретных заболеваниях

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

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

Применение пембролизумаба в качестве терапии первой линии у пациентов с НМРЛ

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

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

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

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.

Применение пембролизумаба в качестве терапии первой линии у пациентов с ПРГШ

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

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.

Применение пембролизумаба в качестве адъювантной терапии у пациентов с меланомой

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.

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

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

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

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

4.5. Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и другие виды взаимодействия

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

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

4.6. Фертильность, беременность и лактация

Женщины с детородным потенциалом

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

Беременность

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

Применение пембролизумаба в период беременности противопоказано.

Лактация

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

Фертильность

Клинические данные о возможном влиянии пембролизумаба на репродуктивную функцию отсутствуют. Несмотря на то, что отдельные исследования токсического действия пембролизумаба на репродуктивную функцию и внутриутробное развитие не проводились,

при исследовании токсичности повторных доз у обезьян в сроки 1 и 6 месяцев не было обнаружено заметного влияния на репродуктивные органы самцов и самок.

4.7. Влияние на способность управлять транспортными средствами и работать с механизмами

Препарат Арфлейда оказывает незначительное влияние на способность управлять транспортными средствами и работать с механизмами. Сообщалось об усталости после введения пембролизумаба (см. раздел 4.8).

4.8. Нежелательные реакции

Резюме профиля безопасности

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

Пембролизумаб в качестве монотерапии (см. раздел 4.2)

Безопасность пембролизумаба при применении в качестве монотерапии изучалась в клинических исследованиях у 7148 пациентов с распространенной меланомой, меланомой 3-й стадии после хирургического лечения (адьювантная терапия), НМЛР, кЛХ, уротелиальным раком, раком головы и шеи, злокачественными новообразованиями с высоким уровнем микросателлитной нестабильности или адьювантной терапией ПКР в четырех режимах дозирования (2 мг/кг каждые 3 недели, 200 мг каждые 3 недели или 10 мг/кг массы тела каждые 2 или 3 недели). В этой популяции пациентов медиана времени наблюдения составила 7,9 месяца (диапазон от 1 дня до 39 месяцев), и наиболее частыми нежелательными реакциями при применении пембролизумаба были усталость (31 %), диарея (22 %) и тошнота (21 %). Большинство сообщенных нежелательных реакций при применении в качестве монотерапии были 1 или 2 степени тяжести. Наиболее серьезными нежелательными реакциями были иммуноопосредованные нежелательные реакции и тяжелые инфузионные реакции (см. раздел 4.4). Частота возникновения иммуноопосредованных нежелательных реакций была 36,1 % для всех степеней и 8,9 % для степеней 3-5 для монотерапии пембролизумабом при адьювантном 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 адьювантном лечении.

Пембролизумаб в комбинации с химиотерапией (см. раздел 4.2)

При применении пембролизумаба в комбинации перед началом лечения ознакомьтесь с ОХЛП 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 нежелательными реакциями были анемия (55 %), тошнота (54 %), усталость (38 %), нейтропения (36 %), запор (35 %), алопеция (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.

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

При применении пембролизумаба в комбинации с акситинибом или ленватинибом перед началом лечения ознакомьтесь с ОХЛП акситиниба или ленватиниба. Для дополнительной информации по безопасности ленватиниба ознакомьтесь с ОХЛП ленватиниба. Для дополнительной информации по безопасности акситиниба при повышенной активности ферментов печени см. раздел 4.4.

Безопасность пембролизумаба при применении в комбинации с акситинибом или ленватинибом при распространенном ПКР и в комбинации с ленватинибом при распространенном раке эндометрия изучалась в клинических исследованиях у 1456 пациентов с распространенным ПКР или распространенным раком эндометрия в режиме дозирования 200 мг пембролизумаба каждые 3 недели и либо 5 мг акситиниба два раза в день, либо 20 мг ленватиниба один раз в сутки соответственно. В этой популяции пациентов наиболее частыми нежелательными реакциями были диарея (58 %), повышение артериального давления (54 %), гипотиреоз (46 %), усталость (41 %), снижение аппетита (40 %), тошнота (40 %), артралгия (30 %), рвота (28 %), снижение веса (28 %), дисфония (28 %), боль в животе (28 %), протеинурия (27 %), синдром ладонно-подошвенной эритродизестезии (26 %), сыпь (26 %), стоматит (25 %), запор (25 %), скелетно-мышечная боль (23 %), головная боль (23 %) и кашель (21 %). Частота возникновения нежелательных реакций 3-5 степени тяжести у пациентов с ПКР составила 80 % при применении пембролизумаба в комбинации с акситинибом или ленватинибом и 71 % при монотерапии сунитинибом. Частота возникновения нежелательных реакций 3-5 степени тяжести у пациентов с раком эндометрия составила 89 % при применении пембролизумаба в комбинации с ленватинибом и 73 % при применении только химиотерапии.

Табличное резюме нежелательных реакций

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

Эти реакции представлены по системно-органным классам и частоте. Частоты указаны по следующим категориям:

очень часто ($\geq 1/10$);

часто ($\geq 1/100$, но $< 1/10$);

нечасто ($\geq 1/1000$, но $< 1/100$);

редко ($\geq 1/10000$, но $< 1/1000$);

очень редко ($< 1/10000$);

частота неизвестна (на основании имеющихся данных оценить невозможно).

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 сообщалось. Для дополнительной информации по безопасности при применении пембролизумаба в комбинированной терапии ознакомьтесь с ОХЛП соответствующих компонентов комбинированной терапии.

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

	Монотерапия	В комбинации с химиотерапией	В комбинации с акситинибом или ленватинибом
Инфекции и инвазии			
Очень часто			инфекции мочевыводящих путей
Часто	пневмония	пневмония	пневмония
Нарушения со стороны крови и лимфатической системы			
Очень часто	анемия	анемия, нейтропения, тромбоцитопения, лейкопения	анемия
Часто	тромбоцитопения, нейтропения, лимфопения	фебрильная нейтропения, лимфопения	нейтропения, лейкопения, тромбоцитопения, лимфопения,
Нечасто	лейкопения, эозинофилия	эозинофилия	эозинофилия
Редко	иммунная тромбоцитопения, гемолитическая anemia, истинная эритроцитарная аплазия, гемофагоцитарный лимфогистиоцитоз	гемолитическая anemia, иммунная тромбоцитопения	
Нарушения со стороны иммунной системы			
Часто	инфузионная реакция ^a	инфузионная реакция ^a	инфузионная реакция ^a
Нечасто	саркоидоз		
Редко		саркоидоз	
Частота неизвестна	отторжение трансплантата солидного органа		
Эндокринные нарушения			
Очень часто	гипотиреоз ^b	гипотиреоз ^b	гипотиреоз
Часто	гипертиреоз	недостаточность функции надпочечников ^c , тиреоидит ^d , гипертиреоз ^e	недостаточность функции надпочечников ^c , гипертиреоз, тиреоидит ^d ,
Нечасто	недостаточность функции надпочечников ^c , гипофизит ^f , тиреоидит ^d	гипофизит ^f	гипофизит ^f
Редко	гипопаратиреоз	гипопаратиреоз	гипопаратиреоз
Нарушения метаболизма и питания			
Очень часто	снижение аппетита	гипокалиемия,	снижение аппетита

	Монотерапия	В комбинации с химиотерапией	В комбинации с акситинибом или ленватинибом
		снижение аппетита	
Часто	гипонатриемия, гипокалиемия, гипокальциемия	гипонатриемия, гипокальциемия	гипокалиемия, гипонатриемия, гипокальциемия
Нечасто	сахарный диабет 1 типа ^g	сахарный диабет 1 типа ^g	сахарный диабет 1 типа ^g
Психические нарушения			
Очень часто		бессонница	
Часто	бессонница		бессонница
Нарушения со стороны нервной системы			
Очень часто	головная боль	периферическая нейропатия, головная боль, головокружение, дисгевзия	головная боль, дисгевзия
Часто	головокружение, периферическая нейропатия, апатичность, дисгевзия	апатичность	головокружение, периферическая нейропатия, апатичность
Нечасто	эпилепсия	энцефалит ^h , эпилепсия	миастенический синдром ⁱ , энцефалит ^h
Редко	синдром Гийена-Барре ^j , энцефалит ^h , миелит ^k , миастенический синдром ⁱ , менингит (асептический) ^l , неврит зрительного нерва	Синдром Гийена-Барре ^j , миастенический синдром	неврит зрительного нерва
Нарушения со стороны органа зрения			
Часто	сухой глаз	сухой глаз	сухой глаз
Нечасто	увеит ^m		увеит ^m
Редко	синдром Фогта-Коянаги-Харада	увеит ^m	синдром Фогта-Коянаги-Харада
Нарушения со стороны сердца			
Часто	аритмия [†] (включая фибрилляцию предсердий)	аритмия [†] (включая фибрилляцию предсердий)	аритмия [†] (включая фибрилляцию предсердий)
Нечасто	миокардит, перикардиальный выпот, перикардит	миокардит ⁿ , перикардиальный выпот, перикардит	миокардит, перикардиальный выпот
Нарушения со стороны сосудов			
Очень часто			повышение артериального

	Монотерапия	В комбинации с химиотерапией	В комбинации с акситинибом или ленватинибом
			давления
Часто	повышение артериального давления	повышение артериального давления	
Нечасто		васкулит ^o	васкулит ^o
Редко	васкулит ^o		
Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения			
Очень часто	одышка, кашель	одышка, кашель	одышка, кашель
Часто	пневмонит ^p	пневмонит ^p	пневмонит ^p
Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта			
Очень часто	диарея, боль в животе ^q , тошнота, рвота, запор	тошнота, диарея, рвота, боль в животе ^q , запор	диарея, боль в животе ^q , тошнота, рвота, запор
Часто	колит ^r , сухость во рту	колит ^r , гастрит, сухость во рту	колит ^r , панкреатит ^s , гастрит, сухость во рту
Нечасто	панкреатит ^s , гастрит, изъязвление стенки желудочно-кишечного тракта ^t	панкреатит ^s , изъязвление стенки желудочно-кишечного тракта ^t	изъязвление стенки желудочно-кишечного тракта ^t
Редко	перфорация тонкого кишечника	перфорация тонкого кишечника	перфорация тонкого кишечника
Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей			
Часто		гепатит ^u	гепатит ^u
Нечасто	гепатит ^u		
Редко	склерозирующий холангит ^v	склерозирующий холангит ^v	
Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей			
Очень часто	сыпь ^w , зуд ^x	алопеция, зуд ^x , сыпь ^w	зуд ^x , сыпь ^w
Часто	тяжелые кожные реакции ^y , эритема, дерматит, сухость кожи, витилиго ^z , алопеция, экзема, акнеiformный дерматит	тяжелые кожные реакции ^y , эритема, акнеiformный дерматит, дерматит, сухость кожи, экзема	тяжелые кожные реакции ^y , дерматит, сухость кожи, эритема, акнеiformный дерматит, алопеция
Нечасто	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
Редко	Синдром Стивенса-	Синдром Стивенса-	токсический

	Монотерапия	В комбинации с химиотерапией	В комбинации с акситинибом или ленватинибом
	Джонсона, узловатая эритема, токсический эпидермальный некролиз	Джонсона, узловатая эритема, изменения цвета волос	эпидермальный некролиз, синдром Стивенса-Джонсона
Нарушения со стороны мышечной, костной и соединительной ткани			
Очень часто	скелетно-мышечная боль ^{bb} , артралгия	артралгия, скелетно-мышечная боль ^{bb} , миозит ^{cc}	артралгия, скелетно-мышечная боль ^{bb} , миозит ^{cc} , боль в конечности
Часто	боль в конечности, миозит ^{cc} , артрит ^{dd}	боль в конечности, артрит ^{dd}	артрит ^{dd}
Нечасто	теносиновит ^{ee}	теносиновит ^{ee}	теносиновит ^{ee}
Редко	синдром Шегрена	синдром Шегрена	синдром Шегрена
Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей			
Часто		острое повреждение почек	нефрит ^{ff}
Нечасто	нефрит ^{ff}	нефрит ^{ff} , неинфекционный цистит	
Редко	неинфекционный цистит		неинфекционный цистит
Общие нарушения и реакции в месте введения			
Очень часто	усталость, астения, отек ^{gg} , пирексия	усталость, астения, пирексия, отек ^{gg}	усталость, астения, отек ^{gg} , пирексия
Часто	гриппоподобное заболевание, озноб	гриппоподобное заболевание, озноб	гриппоподобное заболевание, озноб
Лабораторные и инструментальные данные			
Очень часто		повышение активности АЛТ, повышение активности АСТ	повышение активности липазы, повышение активности АЛТ, повышение активности АСТ, повышение концентрации креатинина в крови
Часто	повышение активности АЛТ, повышение активности АСТ, повышение активности	повышение концентрации креатинина в крови, гиперкальциемия, повышение активности щелочной	повышение активности амилазы, повышение концентрации билирубина в

	Монотерапия	В комбинации с химиотерапией	В комбинации с акситинибом или ленватинибом
	щелочной фосфатазы в крови, гиперкальциемия, повышение концентрации билирубина в крови, повышение концентрации креатинина в крови	фосфатазы в крови, повышение концентрации билирубина в крови	крови, повышение активности щелочной фосфатазы в крови, гиперкальциемия
Нечасто	повышение активности амилазы	повышение активности амилазы	

Примечания:

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

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

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

- a. инфузионные реакции (гиперчувствительность к лекарственному препарату, анафилактическая реакция, анафилактоидная реакция, гиперчувствительность, инфузионная реакция гиперчувствительности, синдром высвобождения цитокинов и сывороточная болезнь);
- b. гипотиреоз (микседема и 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. гипофизит (гипопитуитаризм, лимфоцитарный гипофизит);
- g. сахарный диабет 1 типа (диабетический кетоацидоз);
- h. энцефалит (аутоиммунный энцефалит, неинфекционный энцефалит);
- i. миастенический синдром (миастения гравис, включая обострение);
- j. синдром Гийена-Байера (аксональная нейропатия и демиелинизирующая полинейропатия);
- k. миелит (включая 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 организирующаяся, 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);

	Монотерапия	В комбинации с химиотерапией	В комбинации с акситинибом или ленватинибом
t.	изъятие стенки желудочно-кишечного тракта (язва желудка и дуоденальная язва);		
u.	гепатит (аутоиммунный гепатит, иммуноопосредованный гепатит, медикаментозное повреждение печени и острый гепатит);		
v.	склерозирующий холангит (иммуноопосредованный холангит);		
w.	зуд (крапивница, папулезная крапивница и зуд половых органов);		
x.	сыпь (эритематозная сыпь, фолликулярная сыпь, макулезная сыпь, макулезно-папулезная сыпь, папулезная сыпь, зудящая сыпь, везикулярная сыпь и сыпь на половых органах);		
y.	тяжелые кожные реакции (эксфолиативная сыпь, пемфигус и любое из следующих явлений ≥ 3 степени тяжести: острый фебрильный нейтрофильный дерматоз, ушиб, пролежень, буллезный дерматит, эксфолиативный дерматит, генерализованный эксфолиативный дерматит, дерматит псориазiformный, медикаментозная сыпь, мультиформная эритема, желтуха, красный плоский лишай, красный плоский лишай рта, пемфигиод, 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);		
aa.	лихеноидный кератоз (красный плоский лишай и склероатрофический лишай);		
bb.	скелетно-мышечная боль (скелетно-мышечный дискомфорт, боль в спине, скелетно-мышечная скованность, скелетно-мышечная боль в грудной клетке и кривошея);		
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, гипervолемия, задержка жидкости, отек век и отек губ, отек лица, локализованный отек и периорбитальный отек).		

Описание отдельных нежелательных реакций

Данные для следующих иммуноопосредованных нежелательных реакций основаны на информации у пациентов, получавших пембролизумаб в клинических исследованиях в четырех режимах дозирования (2 мг/кг массы тела каждые 3 недели, 10 мг/кг массы тела каждые 2 или 3 недели или 200 мг каждые 3 недели). Рекомендации по ведению пациентов с указанными нежелательными реакциями описаны в разделе 4.4.

Иммуноопосредованные нежелательные реакции (см. раздел 4.4)

Иммуноопосредованный пневмонит

У 314 (4,4 %) пациентов, получавших 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 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 развивался в

8,9 % случаев. У пациентов с кЛХ частота развития пневмонита (все степени тяжести) была в диапазоне от 5,2 % до 10,8 % в исследованиях у пациентов с кЛХ KEYNOTE-087 (n=210), и KEYNOTE-204 (n=148) соответственно.

Иммуноопосредованный колит

У 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 месяца (диапазон от 1 дня до 45,2+ месяца). 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.

Иммуноопосредованный гепатит

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 22,5+ месяца). Прекращение терапии пембролизумабом в связи с гепатитом потребовалось у 29 (0,4 %) пациентов. Гепатит разрешился у 54 пациентов.

Иммуноопосредованный нефрит

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 неплоскоклеточным НМРЛ, получивших терапию пембролизумабом в комбинации с химиотерапией, включающей пеметрексед и препарат платины (n=488), частота развития нефрита составила 1,4 % (все степени тяжести) с частотой 0,8 % для 3 степени тяжести и 0,4 % для 4 степени тяжести.

Иммуноопосредованные эндокринопатии

У 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 надпочечников составила 5,5 месяца (диапазон от 1 дня до 23,7 месяца).

Медиана продолжительности не была достигнута (диапазон от 3 дней до 40,1+ месяца).

Прекращение терапии пембролизумабом в связи с недостаточностью функции надпочечников потребовалось у 5 (0,1 %) пациентов. Недостаточность функции надпочечников разрешилось у 24 пациентов, в 10 случаях наблюдались осложнения.

У 40 (0,6 %) пациентов, получивших пембролизумаб, развился гипофизит, 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 гипофизита составила 5,9 месяца (диапазон от 1 дня до 17,7 месяца). Медиана продолжительности составила 3,3 месяца (диапазон от 3 дней до 48,1+ месяца). Прекращение терапии пембролизумабом в связи с гипофизитом потребовалось у 10 (0,1 %) пациентов. Гипофизит 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. В адъювантном исследовании пациентов с резецированным ПКР и меланомой, получавших пембролизумаб в качестве монотерапии при адъювантном лечении (n=1480), частота развития гипертиреоза составила 10,9 % (все степени тяжести), большая часть которого была 1 или 2 степень 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. У пациентов с кЛХ (n=389) частота развития гипотиреоза составила 17 %, все случаи были 1 и 2 степени тяжести. У пациентов с ПРГШ (n=909), получивших пембролизумаб в качестве монотерапии, частота развития гипотиреоза составила 16,1 % (все степени тяжести) с частотой 0,3 % для 3 степени тяжести. У пациентов с ПРГШ (n=276), получивших пембролизумаб в комбинации с химиотерапией, включавшей препарат платины и 5-ФУ, частота развития гипотиреоза составила 15,2 %, все случаи были 1 или 2 степени тяжести. У пациентов, получавших лечение пембролизумабом в комбинации с акситинибом и ленватинибом (n=1456), частота развития гипотиреоза была 46,2 % (все степени тяжести) с долей 0,8 % 3 и 4 степеней тяжести. У пациентов с ПКР и меланомой, получавших пембролизумаб в качестве монотерапии (n=1480), частота развития случаев гипотиреоза была 17,7 %, большая часть которых была 1 или 2 степени тяжести.

Иммуноопосредованные кожные нежелательные реакции

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. разделы 4.2 и 4.4).

Другие злокачественные опухоли

Монотерапия

Нежелательные явления у пациентов с рецидивирующим или метастатическим ПКРК или местнораспространенным ПКРК, как правило, были сходны с таковыми у пациентов с меланомой или НМРЛ.

Осложнения аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток при кЛХ

Из 14 пациентов в KEYNOTE-013, которым была выполнена аллогенная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток после лечения пембролизумабом, у 6 пациентов сообщалась острая реакция «трансплантат против хозяина» и у 1 пациента хроническая

реакция «трансплантат против хозяина», ни одна из них не привела к летальному исходу.

У 2 пациентов развился облитерирующий эндофлебит печеночных вен, в одном случае с летальным исходом. У 1 пациента развился синдром приживления после трансплантации. Из 32 пациентов в KEYNOTE-087, которым была выполнена аллогенная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток после лечения пембролизумабом, у 16 пациентов сообщалась острая реакция «трансплантат против хозяина» и у 7 пациентов хроническая реакция «трансплантат против хозяина», в двух случаях с летальным исходом. Ни одного пациента не наблюдался облитерирующий эндофлебит печеночных вен. Ни у одного пациента не наблюдался синдром приживления после трансплантации.

Из 14 пациентов в KEYNOTE-204, которым была выполнена аллогенная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток после лечения пембролизумабом, у 8 пациентов сообщалась острая реакция «трансплантат против хозяина» и 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 печеночных вен. У 1 пациента развился синдром приживления после трансплантации.

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

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

Отклонение лабораторных показателей

Среди пациентов, получавших пембролизумаб в качестве монотерапии, процент пациентов, у которых наблюдалось отклонение лабораторных показателей от исходных значений до 3 или 4 степени тяжести, составил: снижение числа лимфоцитов 9,9 %, снижение концентрации натрия 7,9 %, снижение концентрации гемоглобина 6,2 %, снижение концентрации фосфатов 5,4 %, повышение концентрации глюкозы 5,5 %, повышение активности АСТ 3,2 %, повышение активности АЛТ 3,3 %, повышение активности щелочной фосфатазы 2,7 %, снижение концентрации калия 2,4 %, снижение числа нейтрофилов 2,0 %, снижение числа тромбоцитов 1,9 %, повышение концентрации кальция 1,9 %, повышение концентрации калия 2,1 %, повышение концентрации билирубина 1,8 %, снижение концентрации альбумина 1,5 %, снижение концентрации кальция 1,5 %, повышение концентрации креатинина 1,4 %, снижение числа лейкоцитов 0,9 %, повышение концентрации магния 0,8 %, снижение концентрации глюкозы 1,0 %, повышение концентрации гемоглобина 0,5 %, снижение концентрации магния 0,2 %, повышение концентрации натрия 0,5 %.

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 лимфоцитов 26,9 %, снижение числа лейкоцитов 29,4 %, снижение концентрации гемоглобина 22,1 %, снижение числа тромбоцитов 13,2 %, снижение

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

Иммуногенность

У 36 (1,8 %) из 2034 подлежащих оценке пациентов, получавших лечение пембролизумабом в клинических исследованиях в дозах 2 мг/кг массы тела каждые 3 недели, 200 мг каждые 3 недели или 10 мг/кг массы тела каждые 2 или 3 недели в качестве монотерапии, результаты тестирования на антитела к пембролизумабу были положительными, среди них у 9 (0,4 %) пациентов были нейтрализующие антитела против пембролизумаба. Признаков изменения фармакокинетического профиля или профиля безопасности после появления связывающих или нейтрализующих антител против пембролизумаба не наблюдалось.

Дети

Безопасность пембролизумаба при применении в качестве монотерапии в режиме дозирования 2 мг/кг массы тела каждые 3 недели оценивалась в исследовании I/II фазы KEYNOTE-051 у 161 пациентов детского возраста в возрасте от 9 месяцев до 17 лет с распространенной меланомой, лимфомой или распространенными, рецидивирующими или рефрактерными солидными опухолями с положительной экспрессией PD-L1.

Популяция с кЛХ (n=22) включала пациентов в возрасте от 11 до 17 лет. Профиль безопасности у пациентов детского возраста был сходным с таковым у взрослых пациентов, получивших пембролизумаб. Наиболее частыми нежелательными реакциями (сообщенными с частотой не менее 20 % у пациентов детского возраста) были 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 реакций независимо от оценки исследователем причинно-следственной связи.

Сообщение о подозреваемых нежелательных реакциях

Важно сообщать о подозреваемых нежелательных реакциях после регистрации лекарственного препарата с целью обеспечения непрерывного мониторинга соотношения «польза – риск» лекарственного препарата. Медицинским работникам рекомендуется сообщать о любых подозреваемых нежелательных реакциях лекарственного препарата через национальные системы сообщения о нежелательных реакциях государств-членов Евразийского экономического союза.

Российская Федерация

Федеральная служба по надзору в сфере здравоохранения

109012, г. Москва, Славянская площадь, д. 4, стр. 1

Телефон: +7 800 550 99 03

Электронная почта: pharm@roszdravnadzor.gov.ru или npr@roszdravnadzor.ru

Сайт: www.roszdravnadzor.gov.ru

4.9. Передозировка

Симптомы

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

Лечение

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

5. ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

5.1. Фармакодинамические свойства

Фармакотерапевтическая группа: противоопухолевые средства; моноклональные антитела и их конъюгаты с лекарственными средствами; ингибиторы PD-1/PDL-1 (белок запрограммированной гибели клеток I/его лиганд).

Код АТХ: L01FF02

Препарат Арфлейда является биоаналогом (биоподобным лекарственным препаратом).

Механизм действия

Пембролизумаб – это гуманизированное моноклональное антитело, селективно блокирующее взаимодействие между рецептором PD-1 и его лигандами PD-L1 и PD-L2.

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

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

опухоли и, таким образом, реактивирует противоопухолевый иммунитет.

Антиангиогенный эффект ленватиниба (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.

Фармакодинамические эффекты

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

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

Дети

В исследовании KEYNOTE-051 161 пациент детского возраста (62 ребенка в возрасте от 6 месяцев до 12 лет и 99 подростков в возрасте от 12 до 17 лет) с распространенной меланомой, лимфомой или распространенными, рецидивирующими или рефрактерными солидными опухолями с положительной экспрессией PD-L1 получили терапию пембролизумабом. Пациенты получили 4 дозы (медиана) пембролизумаба (диапазон от 1 до 35 доз), 138 пациентов (86 %) получили 2 и более доз пембролизумаба.

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

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

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

5.2. Фармакокинетические свойства

Фармакокинетику пембролизумаба изучали в исследованиях с участием 2993 пациентов с различными видами злокачественных опухолей, получавших препарат в дозировках от 1 до 10 мг/кг каждые 2 недели, от 2 до 10 мг/кг каждые 3 недели или 200 мг каждые 3 недели.

Не было обнаружено клинически значимых различий в фармакокинетике пембролизумаба среди изученных показаний.

Абсорбция

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

Распределение

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

Биотрансформация

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

Элиминация

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

Особые группы пациентов

Влияние различных ковариатов 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, 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.

Почечная недостаточность

Влияние почечной недостаточности на клиренс пембролизумаба оценивали при популяционном фармакокинетическом анализе у пациентов с почечной недостаточностью легкой ($60 \leq$ скорость клубочковой фильтрации (СКФ) < 90 мл/мин/1,73 м²) или средней ($30 \leq$ 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 ($15 \leq$ СКФ < 30 мл/мин/1,73 м²) исследования по применению пембролизумаба не проводили (см. раздел 4.2).

Печеночная недостаточность

Влияние нарушения функции печени на клиренс пембролизумаба оценивали при популяционном фармакокинетическом анализе у пациентов с 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

≤ ВГН). Не обнаружено клинически значимых различий в клиренсе пембролизумаба между пациентами с печеночной недостаточностью легкой или средней степени тяжести и с нормальной функцией печени. У пациентов с печеночной недостаточностью тяжелой степени (концентрация ОБ > 3 раз выше ВГН и любое значение активности АСТ) исследования по применению пембролизумаба не проводили (см. раздел 4.2).

6. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

6.1. Перечень вспомогательных веществ

L-гистидин

L-гистидина гидрохлорида моногидрат

Полисорбат-80

Сахароза

Вода для инъекций.

6.2. Несовместимость

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

6.3. Срок годности (срок хранения)

Невскрытый флакон

2 года.

Приготовленный раствор

Препарат не содержит консервантов. Разведенный препарат должен быть использован немедленно. В случае, если разведенный раствор препарата Арфлейда 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 96 часов. После извлечения из холодильника и перед использованием флаконы и/или инфузионные мешки необходимо довести до комнатной температуры.

6.4. Особые меры предосторожности при хранении

Хранить препарат при температуре от 2 до 8 °С в оригинальной упаковке (пачке картонной). Не замораживать.

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

6.5. Характер и содержание упаковки

По 4,0 мл препарата во флаконы из бесцветного боросиликатного стекла (тип I), укупоренных эластомерными пробками и закрытых колпачком комбинированным алюминиевым с

пластмассовой отщелкивающейся крышкой.

По 1 флакону вместе с инструкцией по медицинскому применению помещают в картонную пачку.

6.6. Особые меры предосторожности при утилизации использованного лекарственного препарата или отходов, полученных после применения лекарственного препарата, и другие манипуляции с препаратом

- Флакон с лекарственным препаратом необходимо хранить в защищенном от света месте. Не замораживать. Не встряхивать.
- Необходимо довести температуру флакона с препаратом Арфлейда® до комнатной температуры.
- Лекарственные препараты для парентерального введения перед применением должны проверяться визуально на наличие посторонних частиц и изменение цвета раствора. Препарат Арфлейда® 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 Арфлейда® 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 Арфлейда® 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 96 часов. После извлечения из холодильника и перед использованием флаконы и/или инфузионные мешки необходимо довести до комнатной температуры.
- Разведенный раствор может содержать полупрозрачные или белые белковые частицы. Инфузионный раствор вводят внутривенно в течение 30 минут через систему для внутривенного введения с использованием стерильного, апирогенного, с низким связыванием белка фильтра с диаметром пор от 0,2 до 5 мкм, встроенного или присоединяемого к инфузионной системе.
- Не следует вводить другие лекарственные препараты через ту же инфузионную систему, через которую вводят препарат Арфлейда®.
- Следует выбросить любое неиспользованное количество препарата, оставшееся во флаконе.

7. ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

Российская Федерация
Акционерное общество «Р-Фарм» (АО «Р-Фарм»)
123154, г. Москва, ул. Берзарины, д. 19, корп. 1.
Телефон: +7 (495) 956-79-37
Факс: +7 (495) 956-79-38
E-mail: info@rpharm.ru

7.1. Представитель держателя регистрационного удостоверения

Претензии потребителей направлять по адресу:

Российская Федерация
Акционерное общество «Р-Фарм» (АО «Р-Фарм»)
123154, г. Москва, ул. Берзарины, д. 19, корп. 1.
Телефон: +7 (495) 956-79-37
Факс: +7 (495) 956-79-38
E-mail: info@rpharm.ru

8. НОМЕР (НОМЕРА) РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

9. КАТЕГОРИЯ ОТПУСКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

Лекарственный препарат относится к категории отпуска по рецепту.

Общая характеристика лекарственного препарата Арфлейда доступна в едином реестре зарегистрированных лекарственных средств Евразийского экономического союза и на официальном сайте уполномоченного органа (экспертной организации) (https://lk.regmed.ru/Register/EAEU_SmPC)