

## **Склад**

*діюча речовина:* pembrolizumab;

1 мл концентрату містить 25 мг пембролізумабу;

1 флакон (4 мл) концентрату містить 100 мг пембролізумабу.

Допоміжні речовини L-гістидин, L-гістидин моногідрохлорид моногідрат, полісорбат 80, сахароза, вода для ін'єкцій.

## **Лікарська форма**

Концентрат для розчину для інфузій.

*Основні фізико-хімічні властивості:* від прозорого до злегка опалесцюючого, від безбарвного до світло-жовтого кольору розчин. Рідина, практично вільна від видимих часток, рН 5,2-5,8.

## **Фармакотерапевтична група**

Протипухлинні засоби. Моноклональні антитіла. Інгібітори PD-1/PDL-1 (білок програмованої смерті клітин 1/ліганд смерті 1). Пембролізумаб. Код АТХ L01FF02.

## **Фармакологічні властивості**

Пембролізумаб являє собою антитіло, що блокує рецептор програмованої смерті клітин 1 (PD-1). Пембролізумаб є гуманізованим моноклональним антитілом IgG4 каппа з приблизною молекулярною масою 149 кДа. Пембролізумаб продукується в рекомбінантних клітинах яєчників китайського хом'яка.

## *Фармакодинаміка*

На основі співвідношення ефективності дози/експозиції та безпеки не спостерігається клінічно значущих відмінностей в ефективності та безпеці при застосуванні пембролізумабу у дозі 200 мг або 2 мг/кг кожні 3 тижні незалежно від типу раку. За результатами спостереження за дорослими пацієнтами з меланою при застосуванні пембролізумабу у дозах 200 мг або 2 мг/кг кожні 3 тижні та 400 мг кожні 6 тижнів у пацієнтів із солідними пухлинами не виявлено відмінностей в ефективності та безпеці на основі співвідношення ефективності дози/експозиції. Співвідношення ефективності дози/експозиції щодо ефективності та безпеки при застосуванні пембролізумабу в дозі 400 мг кожні 6

тижнів у пацієнтів з класичною лімфомою Ходжкіна або медіастинальною В-крупноклітинною лімфомою не достатньо охарактеризовано.

### Механізм дії

Зв'язування PD-1 ліганда (PD-L1 і PD-L2) із рецептором PD-1, що міститься у Т-клітинах, інгібує проліферацію Т-клітин і продукцію цитокінів. Активізація PD-1 ліганда відбувається у деяких пухлинах і передача сигналів цим шляхом може сприяти гальмуванню активного Т-лімфоцитарного контролю пухлин.

Пембролізумаб є моноклональним антитілом, що зв'язує PD-1 рецептори і блокує їхню взаємодію з PD-L1 і PD-L2, запускаючи інгібування імунної відповіді, опосередкованої PD-1, включаючи протипухлинну імунну відповідь. У моделей пухлин на сингенних мишах блокування активності PD-1 призвело до зменшення росту пухлин.

### Фармакокінетика

Фармакокінетику (ФК) пембролізумабу аналізували з використанням популяційного ФК-аналізу за даними концентрацій, зібраними від 2993 пацієнтів з різними злоякісними пухлинами, які отримували пембролізумаб у дозах від 1 до 10 мг/кг 1 раз на 2 тижні або від 2 до 10 мг/кг 1 раз на 3 тижні, або 200 мг 1 раз на 3 тижні.

Рівноважні концентрації пембролізумабу досягаються на 16 тиждень при повторному застосуванні кожні 3 тижні, а системна кумуляція підвищується у 2,1 раза. Максимальна концентрація ( $C_{max}$ ), мінімальна концентрація ( $C_{min}$ ) і площа під кривою «концентрація у плазмі крові-час», порівняно з кривою залежності від часу у рівноважному стані (AUC<sub>ss</sub>) пембролізумабу, підвищуються пропорційно дозі при діапазоні від 2 до 10 мг/кг 1 раз на 3 тижні.

### Розподіл

Середнє геометричне значення (CV %) об'єму розподілу в рівноважному стані становить 6,0 л (20 %).

### Елімінація

Кліренс пембролізумабу (CV %) приблизно на 23 % нижчий [середнє геометричне, 195 мл/добу (40 %)] при рівноважному стані, ніж після введення першої дози [252 мл/добу (37 %)]; таке зниження кліренсу з часом не розглядається як клінічно важливе. Кінцевий період напіввиведення ( $t_{1/2}$ ) становить 22 дні (32 %).

### Окремі групи пацієнтів

Не мають клінічно важливого впливу на кліренс пембролізумабу такі фактори: вік (діапазон: від 15 до 94 років), стать, раса (89 % представників європеїдної раси), порушення функції нирок (швидкість клубочкової фільтрації (ШКФ)  $\geq 15$  мл/хв/1,73 м<sup>2</sup>), порушення функції печінки середнього ступеня тяжкості (загальний білірубін  $\leq$  верхній межі норми (ВМН) і рівень АСТ вищий ВМН або загальний білірубін в 1-1,5 раза вищий ВМН і будь-який рівень АСТ), або пухлинне навантаження. Вплив помірного або вираженого порушення функції печінки на фармакокінетику пембролізумабу невідомий.

*Діти:* концентрації пембролізумабу при дозі, розрахованій за масою тіла, 2 мг/кг 1 раз на 3 тижні у дітей (від 10 місяців до 17 років) зіставні з такими у дорослих при застосуванні такої ж дози.

#### Дані доклінічних досліджень.

##### *Канцерогенез, мутагенез, порушення фертильності*

Не проводилися дослідження щодо можливої канцерогенності або генотоксичності пембролізумабу.

Дослідження впливу пембролізумабу на фертильність не проводилися. У 1-місячному та 6-місячному дослідженнях токсичності повторних доз, що проводилися на мавпах, не спостерігалось вираженого впливу на репродуктивні органи у самок і самців; однак більшість тварин у цих дослідженнях не були статевозрілими.

##### *Дані токсикологічних та/або фармакологічних досліджень на тваринах*

У дослідженнях на тваринах інгібування сигнального шляху PD-1/PD-L1 призводило до посилення тяжкості деяких інфекцій та відповіді запалення.

У мишей, інфікованих *Mycobacterium tuberculosis*, з блокуванням PD-1 спостерігалось виражене зниження показника виживаності порівняно з контрольною групою мишей дикого типу, що корелює з підвищенням бактеріальної проліферації та реакції запалення у цих тварин.

Також було показано, що блокада PD-1 за допомогою анти-PD-1 антитіл приматів загострює інфекцію *M. tuberculosis* у макак-резусів.

У мишей з блокованими PD-1 і PD-L1 та у мишей, які отримували PD-L1-блокуюче антитіло, також спостерігалось зниження показника виживаності при інфікуванні вірусом лімфоцитарного хориоменінгіту.

Застосування пембролізумабу у шимпанзе з інфекцією природного гепатиту В у двох із чотирьох тварин призвело до значущого підвищення рівнів АЛТ, АСТ і ГГТ у сироватці крові, що зберігалися протягом як мінімум 1 місяця після відміни пембролізумабу.

## **Показання**

### **Меланома**

Препарат Кітруда<sup>®</sup> показаний для лікування пацієнтів з нерезектабельною або метастатичною меланомою.

Препарат Кітруда<sup>®</sup> показаний для ад'ювантної терапії дорослих та дітей (віком від 12 років) з меланомою стадій ІІВ, ІІС або ІІІ після повної резекції.

### **Недрібноклітинний рак легень**

Препарат Кітруда<sup>®</sup> у комбінації з хіміотерапією пеметрекседом і препаратом платини показаний як препарат першої лінії для пацієнтів з метастатичним непластоклітинним недрібноклітинним раком легень (non-small cell lung cancer, NSCLC) при відсутності мутацій в гені епідермального фактора росту (EGFR) або кінази анапластичної лімфоми (ALK).

Препарат Кітруда<sup>®</sup> у комбінації з карбоплатином та паклітакселом або паклітакселом, зв'язаним з білком, показаний як препарат першої лінії для пацієнтів з метастатичним плоскоклітинним NSCLC.

Препарат Кітруда<sup>®</sup> як монотерапія показаний як препарат першої лінії для пацієнтів з NSCLC, коли пухлини експресують PD-L1 [Tumor Proportion Score (TPS)  $\geq$  1 %], що підтверджено валідованим тестом, при відсутності мутацій в гені EGFR або ALK та у разі:

- ІІІ стадії, якщо пацієнтам не показана хірургічна резекція або остаточна хіміопроменева терапія, або
- метастатичного захворювання.

Препарат Кітруда<sup>®</sup> як монотерапія показаний для лікування пацієнтів з метастатичним NSCLC у разі, коли пухлини експресують PD-L1 (TPS  $\geq$  1 %), що підтверджено валідованим тестом, у разі прогресування захворювання під час або після платиновмісної хіміотерапії. Для пацієнтів з EGFR або ALK геномними абераціями Кітруда<sup>®</sup> може призначатися після прогресії на таргетній терапії у відповідності зі стандартами терапії зазначених аберацій.

Препарат Кітруда<sup>®</sup> як монотерапія показаний для ад'ювантного лікування після резекції та платиновмісної хіміотерапії дорослим пацієнтам з NSCLC стадії ІВ (T2a  $\geq$  4 см), ІІ або ІІІА.

### **Плоскоклітинний рак голови та шиї**

Препарат Кітруда<sup>®</sup> у комбінації з платиною та фторурацилом (ФУ) показаний як терапія першої лінії для пацієнтів з метастатичним або нерезектабельним, рецидивуючим плоскоклітинним раком голови та шиї (head and neck squamous cell cancer, HNSCC).

Препарат Кітруда<sup>®</sup> як монотерапія показаний як препарат першої лінії для пацієнтів з метастатичним або нерезектабельним, рецидивуючим HNSCC, коли пухлини експресують PD-L1 [Combined Positive Score (CPS)  $\geq$  1], що підтверджено валідованим тестом.

Препарат Кітруда<sup>®</sup> показаний як монотерапія для лікування пацієнтів з рецидивуючим чи метастатичним HNSCC, що прогресує при проведенні чи після проведення хіміотерапії з препаратами платини.

### **Класична лімфома Ходжкіна**

Препарат Кітруда<sup>®</sup> показаний для лікування дорослих з рецидивуючою або рефрактерною класичною лімфомою Ходжкіна (classical Hodgkin lymphoma, cHL).

Препарат Кітруда<sup>®</sup> призначений для лікування дітей з рефрактерною cHL або з рецидивом cHL після 2 або більше ліній терапії.

### **Первинна медіастинальна В-крупноклітинна лімфома**

Препарат Кітруда<sup>®</sup> показаний для лікування дорослих та дітей із рефрактерною первинною медіастинальною В-крупноклітинною лімфомою (primary mediastinal large B-cell lymphoma, PMBCL) або при її рецидиві після проведення 2 або більше ліній попередньої терапії.

Обмеження застосування: препарат Кітруда<sup>®</sup> не рекомендується для лікування пацієнтів з PMBCL, які потребують термінової циторедуктивної терапії.

### **Уротеліальна карцинома**

Препарат Кітруда<sup>®</sup> показаний для лікування пацієнтів з місцево прогресуючою або метастатичною уротеліальною карциномою:

- яким не показана будь-яка платиновмісна хіміотерапія або

- у яких спостерігається прогресування захворювання при проведенні чи після завершення платиновмісної хіміотерапії або протягом 12 місяців неoad'ювантної або ад'ювантної платиновмісної хіміотерапії.

Препарат Кітруда<sup>®</sup> показаний для лікування пацієнтів з раком сечового міхура високого ризику без проростання у м'язову стінку при неефективності терапії БЦЖ (бацилою Кальметта – Герена), з карциномою *in situ* з папілярними пухлинами або без них, які не підлягають (або не згодні на) проведення цистектомії.

### Рак з високою мікросателітною нестабільністю або дефіцитом механізмів репарації

Препарат Кітруда<sup>®</sup> показаний для лікування дорослих і дітей з нерезектабельними або метастатичними солідними пухлинами, з високою мікросателітною нестабільністю (microsatellite instability-high cancer, MSI-H) або дефіцитом механізмів репарації (mismatch repair deficient, dMMR), що підтверджено валідованим тестом, що прогресували при попередньому лікуванні, а також при відсутності вибору альтернативного лікування.

Обмеження застосування: безпеку та ефективність застосування препарату Кітруда<sup>®</sup> дітям з раком центральної нервової системи MSI-H не встановлено.

### Висока мікросателітна нестабільність або дефіцит механізмів репарації у пацієнтів з колоректальним раком

Препарат Кітруда<sup>®</sup> показаний як терапія першої лінії для лікування пацієнтів з нерезектабельним або метастатичним колоректальним раком (colorectal cancer, CRC) з високою мікросателітною нестабільністю (MSI-H) або дефіцитом механізмів репарації (dMMR), що підтверджено валідованим тестом.

### Рак шлунка

Препарат Кітруда<sup>®</sup> у комбінації з трастузумабом, фторпіримідин- та платиновмісною хіміотерапією показаний як перша лінія лікування пацієнтів з місцево прогресуючою нерезектабельною або метастатичною HER2-позитивною аденокарциномою шлунка або гастроезофагеального з'єднання (gastroesophageal junction, GEJ).

### Езофагеальний рак

Препарат Кітруда<sup>®</sup> показаний для лікування пацієнтів з місцево прогресуючою або метастатичною карциномою стравоходу або гастроезофагеального з'єднання (GEJ) (центр пухлини розташований на 1–5 см вище GEJ), що не піддається

хірургічній резекції або остаточному хіміопроменевому лікуванню:

- у комбінації з хіміотерапією на основі платини або фторпіримідину або
- як монотерапія після однієї або декількох попередніх ліній системної терапії для пацієнтів з пухлинами плоскоклітинної гістології, коли пухлини експресують PD-L1 (CPS  $\geq$  10), що підтверджено валідованим тестом.

### **Рак шийки матки**

Препарат Кітруда<sup>®</sup> в поєднанні з хіміотерапією, з бевацизумабом або без нього, показаний для лікування пацієнтів із персистуючим, рецидивуючим або метастатичним раком шийки матки, у яких пухлини експресують PD-L1 (CPS  $\geq$  1), що підтверджено валідованим тестом.

Препарат Кітруда<sup>®</sup> як монотерапія показаний для лікування пацієнтів з рецидивуючим або метастатичним раком шийки матки у разі прогресування цього захворювання під час або після хіміотерапії, коли пухлини експресують PD-L1 (CPS  $\geq$  1), що підтверджено валідованим тестом.

### **Гепатоцелюлярна карцинома**

Препарат Кітруда<sup>®</sup> показаний для лікування пацієнтів з гепатоцелюлярною карциномою (hepatocellular carcinoma, HCC), яким раніше проводили лікування сорафенібом.

### **Карцинома клітин Меркеля**

Препарат Кітруда<sup>®</sup> показаний для лікування дорослих і дітей з рецидивуючою місцево поширеною або метастатичною карциномою клітин Меркеля (Merkel cell carcinoma, MCC).

### **Нирково-клітинний рак**

Препарат Кітруда<sup>®</sup> у комбінації з акситинібом показаний як препарат першої лінії для лікування дорослих з прогресуючим нирково-клітинним раком (renal cell carcinoma, RCC).

Препарат Кітруда<sup>®</sup> показаний для ад'ювантної терапії пацієнтів з RCC із помірно високим або високим ризиком рецидиву після нефректомії або після нефректомії та резекції метастатичних уражень (критерії відбору див. у розділі «Спосіб застосування та дози»).

### **Карцинома ендометрію**

Препарат Кітруда<sup>®</sup> як монотерапія показаний для лікування пацієнтів із прогресуючою карциномою ендометрію, яка є MSI-H або dMMR, що підтверджено валідованим тестом, у яких спостерігається прогресування захворювання після попередньої системної терапії в будь-яких умовах і які не підлягають хірургічному лікуванню або опроміненню.

### **Рак з високим мутаційним навантаженням пухлини**

Препарат Кітруда<sup>®</sup> показаний для лікування дорослих та дітей з нерезектабельними або метастатичними солідними пухлинами з високим мутаційним навантаженням (tumor mutational burden-high, TMB-H) [ $\geq 10$  мутацій на 1 мегабазу (мут/Мб)], що підтверджено валідованим тестом (див. розділ «Спосіб застосування та дози»), у яких прогресування спостерігалось після попереднього лікування і для яких відсутні задовільні альтернативні варіанти лікування.

Обмеження застосування: безпеку та ефективність застосування препарату Кітруда<sup>®</sup> дітям з раком центральної нервової системи TMB-H не встановлено.

### **Плоскоклітинна карцинома шкіри**

Препарат Кітруда<sup>®</sup> показаний для лікування пацієнтів з рецидивуючою або метастатичною плоскоклітинною карциномою шкіри (cutaneous squamous cell carcinoma, cSCC) або місцево прогресуючою cSCC, яка не піддається хірургічному чи променевою лікуванню.

### **Тричі негативний рак грудної залози**

Препарат Кітруда<sup>®</sup> показаний для лікування пацієнтів з тричі негативним раком грудної залози (triple-negative breast cancer, TNBC) ранніх стадій високого ризику в поєднанні з хімотерапією в якості неoad'ювантної терапії та з подальшим застосуванням в якості ад'ювантної монотерапії після хірургічного втручання.

Препарат Кітруда<sup>®</sup> у поєднанні з хімотерапією показаний для лікування пацієнтів з місцево рецидивуючим нерезектабельним або метастатичним TNBC, коли пухлини експресують PD-L1 (CPS  $\geq 10$ ), що підтверджено валідованим тестом (див. розділ «Спосіб застосування та дози»).

### **Класична лімфома Ходжкіна у дорослих та первинна медіастинальна В-крупноклітинна лімфома у дорослих: додаткова схема дозування 400 мг кожні 6 тижнів**

Препарат Кітруда<sup>®</sup> показаний для застосування в додатковій рекомендованій дозі 400 мг кожні 6 тижнів при класичній лімфомі Ходжкіна та первинній



медіастинальній В-крупноклітинній лімфомі у дорослих (див. розділи «Показання», «Спосіб застосування та дози»). Це показання затверджено за процедурою прискореного схвалення на підставі фармакокінетичних даних, співвідношення експозиції/ефективності та співвідношення експозиції/безпеки (див. розділ «Фармакологічні властивості»). Подальше схвалення цього дозування може залежати від перевірки та опису клінічної користі в підтверджувальних дослідженнях.

## **Протипоказання**

Тяжка гіперчутливість до діючої речовини (пембролізумаб) або будь-якої допоміжної речовини препарату (див. розділ «Склад»).

## **Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодії**

Офіційні дослідження фармакокінетичної взаємодії інших лікарських засобів із пембролізумабом не проводилися. Оскільки пембролізумаб виводиться з системи кровообігу шляхом катаболізму, метаболічні взаємодії з іншими препаратами не очікуються.

Слід уникати застосування системних кортикостероїдів або імуносупресорів перед початком лікування пембролізумабом з причини потенційного впливу на фармакодинамічну активність і ефективність пембролізумабу. Проте системні кортикостероїди або інші імуносупресори можна призначати після початку застосування пембролізумабу для лікування імунозалежних побічних реакцій (див. розділ «Особливості застосування»).

Кортикостероїди також можуть бути використані як премедикація, коли препарат Кітруда<sup>®</sup> застосовують у комбінації з хіміотерапією, для профілактики блювання та/або для полегшення побічних реакцій, пов'язаних з хіміотерапією.

## **Особливості щодо застосування**

### **Тяжкі та летальні імуноопосередковані побічні реакції**

Кітруда<sup>®</sup> – це моноклональне антитіло, яке належить до класу препаратів, які зв'язуються або із запрограмованим рецептором смерті 1 (PD-1), або з PD-лігандом 1 (PD-L1), блокуючи шлях PD-1/PD-L1, тим самим усуваючи пригнічення імунної відповіді, потенційно порушуючи периферичну толерантність і викликаючи імуноопосередковані побічні реакції. Важливі імуноопосередковані побічні реакції, перелічені в розділі «Особливості застосування», можуть не включати всі можливі тяжкі та летальні імуноопосередковані побічні реакції.

Імуноопосередковані побічні реакції, які можуть бути тяжкими або летальними, можуть виникати в будь-якій системі органів або тканинах і вражати більше ніж одну системи організму одночасно. Імуноопосередковані побічні реакції можуть виникнути в будь-який час після початку лікування антитілами, що блокують PD-1/PD-L1. Хоча імуноопосередковані побічні реакції зазвичай проявляються під час лікування антитілами, що блокують PD-1/PD-L1, імуноопосередковані побічні реакції також можуть проявлятися після припинення прийому антитіл, що блокують PD-1/PD-L1.

Раннє виявлення та лікування імуноопосередкованих побічних реакцій є важливими для забезпечення безпечного використання антитіл, що блокують PD-1/PD-L1. Необхідно уважно спостерігати за станом пацієнтів щодо симптомів та ознак, які можуть бути клінічними проявами основних імуноопосередкованих побічних реакцій. Слід оцінити ферменти печінки, креатинін та функцію щитовидної залози на початку та періодично під час лікування. У пацієнтів із TNBC, які отримували препарат Кітруда<sup>®</sup> як неоад'ювантну терапію, слід контролювати рівень кортизолу в крові на початку лікування, до хірургічного втручання та за клінічними показаннями.

У разі підозри на імуноопосередковані побічні реакції потрібно провести відповідне обстеження, щоб виключити альтернативну етіологію, зокрема інфекцію. Слід негайно забезпечити медичний нагляд, включно з консультацією спеціалістів, якщо це необхідно.

Призупиняють або остаточно припиняють застосування препарату Кітруда<sup>®</sup> залежно від тяжкості (див. розділ «Спосіб застосування та дози»). Якщо потрібне переривання або припинення застосування препарату Кітруда<sup>®</sup>, призначають системну терапію кортикостероїдами (1-2 мг/кг/добу преднізону або еквівалент) до поліпшення побічних реакцій до 1 ступеня або нижче. Після поліпшення до 1 ступеня або нижче розпочинають зниження рівня кортикостероїдів, яке продовжують протягом щонайменше 1 місяця. Слід розглянути можливість застосування інших системних імунодепресантів пацієнтам, у яких імуноопосередковані побічні реакції не контролюються кортикостероїдами.

Рекомендації щодо контролю токсичності побічних реакцій, які не обов'язково потребують системних стероїдів (наприклад, ендокринопатії та дерматологічні реакції), обговорюються нижче.

### **Імуноопосередкований пневмоніт**

Препарат Кітруда<sup>®</sup> може бути причиною розвитку імуноопосередкованого пневмоніту. Захворюваність на пневмоніт вища у пацієнтів, які раніше отримували опромінення грудної клітки. Імуноопосередкований пневмоніт

спостерігався у 3,4 % (94/2799) пацієнтів, які отримували препарат Кітруда<sup>®</sup>, включаючи летальні (0,1 %), 4 ступеня (0,3 %), 3 ступеня (0,9 %) і 2 ступеня (1,3 %) побічні реакції. Системні кортикостероїди були необхідні 67 % (63/94) пацієнтам з пневмонітом. Пневмоніт призвів до остаточного припинення застосування препарату Кітруда<sup>®</sup> у 1,3 % (36) пацієнтів і призупинення прийому препарату Кітруда<sup>®</sup> у 0,9 % (26) пацієнтів. Усі пацієнти, яким було призупинено застосування, відновили лікування препаратом Кітруда<sup>®</sup> після полегшення симптомів; з них у 23 % був рецидив пневмоніту. Пневмоніт виліковано у 59 % з 94 пацієнтів.

У клінічних дослідженнях за участю 389 дорослих пацієнтів із сНЛ, які отримували препарат Кітруда<sup>®</sup> як монотерапію, пневмоніт виник у 31 (8 %) пацієнта, включаючи пневмоніт 3–4 ступеня у 2,3 % пацієнтів. Пацієнти отримували високі дози кортикостероїдів в середньому протягом 10 днів (діапазон: від 2 днів до 53 місяців). Частота пневмоніту була подібною у пацієнтів з попереднім опроміненням грудної клітки та без нього. Пневмоніт призвів до припинення прийому препарату Кітруда<sup>®</sup> у 21 (5,4 %) пацієнта. З пацієнтів, у яких розвинувся пневмоніт, 42 % перервали лікування препаратом Кітруда<sup>®</sup>, 68 % припинили лікування Кітруда<sup>®</sup>, а 77 % були виліковані.

### **Імуноопосередкований коліт**

Препарат Кітруда<sup>®</sup> може бути причиною розвитку імуноопосередкованого коліту, який може супроводжуватися діареєю. Повідомлялося про цитомегаловірусну (ЦМВ) інфекцію/реактивацію у пацієнтів із імуноопосередкованим колітом, резистентним до кортикостероїдів. У разі кортикостероїдного рефрактерного коліту слід розглянути можливість повторного інфекційного дослідження, щоб виключити альтернативну етіологію. Імуноопосередкований коліт спостерігався у 1,7 % (48/2799) пацієнтів, які отримували препарат Кітруда<sup>®</sup>, включаючи побічні реакції 4 ступеня (< 0,1 %), 3 ступеня (1,1 %) та 2 ступеня (0,4 %). Системні кортикостероїди були необхідні 69 % (33/48) пацієнтів з колітом. Додаткова імуносупресивна терапія була потрібна 4,2 % пацієнтам. Коліт призвів до остаточного припинення застосування препарату Кітруда<sup>®</sup> у 0,5 % (15) пацієнтів і припинення прийому препарату Кітруда<sup>®</sup> у 0,5 % (13) пацієнтів. Усі пацієнти, яким було призупинено застосування, відновили лікування препаратом Кітруда<sup>®</sup> після полегшення симптомів; з них у 23 % був рецидив коліту. Коліт виліковано у 85 % із 48 пацієнтів.

### **Гепатотоксичність та імуноопосередкований гепатит**

*Кітруда<sup>®</sup> як монотерапія*

Препарат Кітруда<sup>®</sup> може бути причиною розвитку імуноопосередкованого гепатиту. Імуноопосередкований гепатит спостерігався у 0,7 % (19/2799) пацієнтів, які отримували препарат Кітруда<sup>®</sup>, включаючи побічні реакції 4 ступеня (< 0,1 %), 3 ступеня (0,4 %) та 2 ступеня (0,1 %). Системні кортикостероїди були необхідні 68 % (13/19) пацієнтам з гепатитом. Одинадцять відсотків цих пацієнтів потребували додаткової імуносупресивної терапії. Гепатит призвів до остаточного припинення прийому препарату Кітруда<sup>®</sup> у 0,2 % (6) пацієнтів і припинення прийому препарату Кітруда<sup>®</sup> у 0,3 % (9) пацієнтів. Усі пацієнти, яким було призупинено застосування препарату Кітруда<sup>®</sup>, відновили лікування цим препаратом після полегшення симптомів; з них у жодного не було рецидиву гепатиту. Гепатит виліковано у 79 % з 19 пацієнтів.

### *Кітруда<sup>®</sup> з акситинібом*

Застосування препарату Кітруда<sup>®</sup> в комбінації з акситинібом може спричинити печінкову токсичність з більш високою, ніж очікувалося, частотою підвищення рівнів АЛТ та АСТ ступеня 3 та 4 порівняно із застосуванням препарату Кітруда<sup>®</sup> як монотерапії. Слід контролювати рівень ферментів печінки перед початком і періодично протягом всього періоду лікування. Необхідний більш частий моніторинг рівня печінкових ферментів порівняно з таким при монотерапії зазначеними препаратами. У разі підвищення ферментів печінки слід припинити застосування препарату Кітруда<sup>®</sup> і акситинібу і розглянути питання щодо призначення кортикостероїдів, якщо це необхідно (див. розділ «Спосіб застосування та дози»).

При застосуванні препарату Кітруда<sup>®</sup> в комбінації з акситинібом спостерігалось підвищення рівнів АЛТ (20 %) і АСТ (13 %) 3 та 4 ступенів. П'ятдесят дев'ять відсотків пацієнтів із підвищеним рівнем АЛТ отримували системні кортикостероїди. У 94 % пацієнтів з АЛТ  $\geq$  3 рази ВМН (2-4 ступеня, n=116) цей показник знизився до ступеня 0-1. Із 92 пацієнтів, яким повторно було застосовано препарат Кітруда<sup>®</sup> (n = 3) або акситиніб (n = 34) як монотерапію чи комбінацію цих препаратів (n = 55), рецидив АЛТ  $\geq$  3 рази ВМН спостерігався у 1 пацієнта, який отримував препарат Кітруда<sup>®</sup>, у 16 пацієнтів, які отримали акситиніб, і 24 пацієнтів, які отримали як препарат Кітруда<sup>®</sup>, так і акситиніб. Усі пацієнти з рецидивом АЛТ  $\geq$  3 ВМН згодом одужали.

## **Імуноопосередковані ендокринопатії**

### *Наднирковозалозна недостатність*

Кітруда<sup>®</sup> може викликати первинну або вторинну недостатність надниркових залоз. При недостатності надниркових залоз 2 ступеня або вище необхідно розпочати симптоматичне лікування, включаючи замісну гормональну терапію

за клінічними показаннями. Припиняють застосування препарату Кітруда<sup>®</sup> залежно від тяжкості (див. розділ «Спосіб застосування та дози»).

Наднирковозалозна недостатність спостерігалася у 0,8 % (22/2799) пацієнтів, які отримували препарат Кітруда<sup>®</sup>, включаючи побічні реакції 4 ступеня (< 0,1%), 3 ступеня (0,3 %) та 2 ступеня (0,3 %). Системні кортикостероїди були необхідні 77 % (17/22) пацієнтів з недостатністю надниркових залоз; з них більшість залишалася на системних кортикостероїдах. Надниркова недостатність призвела до повного припинення застосування препарату Кітруда<sup>®</sup> у < 0,1 % (1) пацієнтів та відмови від подальшого застосування препарату Кітруда<sup>®</sup> у 0,3 % (8) пацієнтів. Усі пацієнти, яким було припинено лікування препаратом Кітруда<sup>®</sup>, відновили його після полегшення симптомів.

### *Гіпофізит*

Кітруда<sup>®</sup> може викликати імуноопосередкований гіпофізит. Гіпофізит може проявлятися гострими симптомами, пов'язаними з системним ефектом, такими як головний біль, світлобоязнь або дефекти поля зору. Гіпофізит може викликати гіпопітуїтаризм. Розпочати замісну гормональну терапію за показаннями. Припиняють або остаточно відмінюють застосування препарату Кітруда<sup>®</sup> залежно від тяжкості (див. розділ «Спосіб застосування та дози»).

Гіпофізит спостерігався у 0,6 % (17/2799) пацієнтів, які отримували препарат Кітруда<sup>®</sup>, включаючи побічні реакції 4 ступеня (< 0,1 %), 3 ступеня (0,3 %) та 2 ступеня (0,2 %). Системні кортикостероїди були необхідні 94 % (16/17) пацієнтів з гіпофізитом; з них більшість залишалася на системних кортикостероїдах. Гіпофізит призвів до остаточної відміни препарату Кітруда<sup>®</sup> у 0,1 % (4) пацієнтів і припинення застосування препарату Кітруда<sup>®</sup> у 0,3 % (7) пацієнтів. Усі пацієнти, яким було припинено лікування препаратом Кітруда<sup>®</sup>, відновили його після полегшення симптомів.

### *Порушення функції щитовидної залози*

Кітруда<sup>®</sup> може викликати імуноопосередковані порушення щитовидної залози. Тиреоїдит може протікати з ендокринопатією або без неї. Гіпотиреоз може слідувати за гіпертиреозом. Необхідно розпочати гормональну терапію при гіпотиреозі або розпочати медичне лікування гіпертиреозу за клінічними показаннями. Припиняють або остаточно відмінюють застосування препарату Кітруда<sup>®</sup> залежно від тяжкості (див. розділ «Спосіб застосування та дози»).

Тиреоїдит спостерігався у 0,6 % (16/2799) пацієнтів, які отримували препарат Кітруда<sup>®</sup>, включаючи випадки 2 ступеня (0,3 %). Жоден пацієнт не припинив застосування препарату Кітруда<sup>®</sup> через тиреоїдит. Застосування препарату

Кітруда<sup>®</sup> було призупинено у < 0,1 % (1) пацієнтів.

Гіпертиреоз спостерігався у 3,4 % (96/2799) пацієнтів, які отримували препарат Кітруда<sup>®</sup>, у тому числі 3 ступеня (0,1 %) і 2 ступеня (0,8 %). Гіпертиреоз призвів до остаточного припинення застосування препарату Кітруда<sup>®</sup> у < 0,1 % (2) пацієнтів і призупинення застосування препарату Кітруда<sup>®</sup> у 0,3 % (7) пацієнтів. Усі пацієнти, яким було призупинено лікування препаратом Кітруда<sup>®</sup>, відновили його після полегшення симптомів.

Гіпотиреоз спостерігався у 8 % (237/2799) пацієнтів, які отримували препарат Кітруда<sup>®</sup>, включаючи випадки ступеня 3 (0,1 %) і ступеня 2 (6,2 %). Гіпотиреоз призвів до остаточного припинення застосування препарату Кітруда<sup>®</sup> у < 0,1 % (1) пацієнтів і призупинення прийому препарату Кітруда<sup>®</sup> у 0,5 % (14) пацієнтів. Усі пацієнти, яким було призупинено лікування препаратом Кітруда<sup>®</sup>, відновили його після полегшення симптомів. Більшість пацієнтів з гіпотиреозом потребували тривалої замісної гормональної терапії щитовидної залози.

Частота нових випадків або погіршень стану при гіпотиреозі була вищою у 1185 пацієнтів з HNSCC, що виникали у 16 % пацієнтів, які отримували препарат Кітруда<sup>®</sup> як монотерапію або в комбінації з платиною та ФУ, включаючи гіпотиреоз 3 ступеня (0,3 %). Частота нових випадків або погіршень стану при гіпотиреозі була вищою у 389 пацієнтів із cHL (17 %), які отримували препарат Кітруда<sup>®</sup> як монотерапію, включаючи гіпотиреоз 1 ступеня (6,2 %) та 2 ступеня (10,8 %).

*Цукровий діабет 1 типу, який може проявлятися діабетичним кетоацидозом*

Слід спостерігати за станом пацієнтів щодо появи гіперглікемії або інших ознак та симптомів цукрового діабету. Розпочинають лікування інсуліном за клінічними показаннями. Припиняють застосування препарату Кітруда<sup>®</sup> залежно від тяжкості (див. розділ «Спосіб застосування та дози»).

Цукровий діабет 1 типу спостерігався у 0,2 % (6/2799) пацієнтів, які отримували препарат Кітруда<sup>®</sup>. Цукровий діабет 1 типу призвів до остаточного припинення у < 0,1 % (1) пацієнтів і призупинення застосування препарату Кітруда<sup>®</sup> у < 0,1 % (1) пацієнтів. Усі пацієнти, яким було призупинено лікування препаратом Кітруда<sup>®</sup>, відновили його після полегшення симптомів. Усі пацієнти з цукровим діабетом 1 типу потребували тривалої інсулінотерапії.

### **Імуноопосередкований нефрит і порушення функції нирок**

Кітруда<sup>®</sup> може викликати імуноопосередкований нефрит. Імуноопосередкований нефрит спостерігався у 0,3 % (9/2799) пацієнтів, які отримували препарат Кітруда<sup>®</sup>, включаючи побічні реакції 4 ступеня (< 0,1 %), 3 ступеня (0,1 %) та 2

ступеня (0,1 %). Системні кортикостероїди були необхідні 89 % (8/9) пацієнтів з нефритом. Нефрит призвів до остаточного припинення прийому препарату Кітруда<sup>®</sup> у 0,1 % (3) пацієнтів і призупинення застосування препарату Кітруда<sup>®</sup> у 0,1 % (3) пацієнтів. Усі пацієнти, яким було призупинено лікування препаратом Кітруда<sup>®</sup>, відновили його після полегшення симптомів; з них у жодного не було рецидиву нефриту. Нефрит виліковано у 56 % з 9 пацієнтів.

### **Імуноопосередковані дерматологічні побічні реакції**

Кітруда<sup>®</sup> може викликати імуноопосередкований висип або дерматит. Ексфоліативний дерматит, включаючи синдром Стівенса - Джонсона, DRESS (медикаментозна шкірна реакція, що супроводжується еозинофілією та системними проявами) та токсичний епідермальний некроліз (TEN), виникав при застосуванні антитіл, що блокують PD-1/PD-L1. Місцеві пом'якшувальні засоби та/або місцеві кортикостероїди можуть бути достатніми для лікування легкого та помірного неексфоліативного висипу. Припиняють або відмінюють застосування препарату Кітруда<sup>®</sup> залежно від тяжкості (див. розділ «Спосіб застосування та дози»).

Імуноопосередковані дерматологічні побічні реакції спостерігалися у 1,4 % (38/2799) пацієнтів, які отримували препарат Кітруда<sup>®</sup>, включаючи побічні реакції 3 ступеня (1 %) і 2 ступеня (0,1 %). Системні кортикостероїди були необхідні 40 % (15/38) пацієнтів з імуноопосередкованими дерматологічними побічними реакціями. Імуноопосередковані дерматологічні побічні реакції призвели до остаточного припинення застосування препарату Кітруда<sup>®</sup> у 0,1 % (2) пацієнтів і призупинення застосування препарату Кітруда<sup>®</sup> у 0,6 % (16) пацієнтів. Усі пацієнти, яким було призупинено лікування препаратом Кітруда<sup>®</sup>, відновили його після полегшення симптомів; з них 6 % мали рецидив імуноопосередкованих дерматологічних побічних реакцій. Імуноопосередковані дерматологічні побічні реакції зникли у 79 % з 38 пацієнтів.

### **Інші імуноопосередковані побічні реакції**

Нижче наведено клінічно значущі імуноопосередковані побічні реакції, що спостерігалися з частотою < 1 % (якщо не зазначено інше) у пацієнтів, які отримували препарат Кітруда<sup>®</sup>, або про які повідомлялося при застосуванні інших антитіл, що блокують PD-1/PD-L1. Повідомлялося, що деякі із цих побічних реакцій були тяжкими або летальними.

*Серцева/судинна система:* міокардит, перикардит, васкуліт.

*Нервова система:* менінгіт, енцефаліт, мієліт і демієлінізація, міастенічний синдром/міастенія гравіс (включаючи загострення), синдром Гієна - Барре, парез

нерва, аутоімунна нейропатія.

*Органи зору:* можуть виникнути увеїти, ірити та інші запальні токсичні ураження очей. Деякі випадки можуть бути пов'язані з відшаруванням сітківки. Можуть спостерігатися різні ступені порушення зору, включаючи сліпоту. Якщо увеїт виникає в поєднанні з іншими імуноопосередкованими побічними реакціями, слід розглянути синдром, подібний до синдрому Фогта – Коянагі – Харади, оскільки це може вимагати лікування системними стероїдами для зниження ризику постійної втрати зору.

*Шлунково-кишковий тракт:* панкреатит, включаючи підвищення рівня амілази та ліпази в сироватці крові, гастрит, дуоденіт.

*Гепатобіліарна система:* склерозуючий холангіт.

*Кістково-м'язова система та сполучна тканина:* міозит/поліміозит, рабдоміоліз (і пов'язані з ним наслідки, включаючи ниркову недостатність), артрит (1,5 %), ревматична поліміалгія.

*Ендокринна система:* гіпопаратиреоз.

*Гематологічні/імунні порушення:* гемолітична анемія, апластична анемія, гемофагоцитарний лімфогістіоцитоз, синдром системної запальної відповіді, гістіоцитарно-некротизуючий лімфаденіт (лімфаденіт Кікучі), саркоїдоз, імунна тромбоцитопенічна пурпура, відторгнення трансплантата солідного органа.

### **Ускладнення алогенної ТГСК**

Летальні та інші серйозні ускладнення можуть виникнути у пацієнтів, яким проведена алогенна трансплантація гемопоетичних стовбурових клітин (ТГСК) до або після лікування антитілами, що блокують PD-1/PD-L1. Ускладнення, пов'язані з трансплантацією, включають гіпергостру реакцію «трансплантат проти хазяїна» (РТПХ), гостру РТПХ, хронічну РТПХ, печінкову венооклюзійну хворобу (ПВХ) після кондиціонування зниженої інтенсивності та фебрильний синдром, що потребує застосування стероїдів (без встановленої інфекційної причини). Ці ускладнення можуть виникнути, незважаючи на терапію між проведенням блокади PD-1/PD-L1 і алогенної ТГСК.

Слід уважно спостерігати за пацієнтами щодо наявності ускладнень, пов'язаних з трансплантацією, та негайно втручатися. Необхідно розглянути переваги та ризику лікування антитілами, що блокують PD-1/PD-L1, до або після алогенної ТГСК.

### **Побічні реакції, пов'язані з проведенням інфузії**



Препарат Кітруда<sup>®</sup> може бути причиною розвитку тяжких або загрозливих для життя побічних реакцій, пов'язаних з проведенням інфузії, включаючи гіперчутливість і анафілаксію, про що повідомлялося у 0,2 % із 2799 пацієнтів, які отримували цей лікарський засіб. Слід спостерігати за станом пацієнтів стосовно появи ознак та симптомів побічних реакцій, пов'язаних з проведенням інфузії, таких як озноб, свистяче дихання, свербіж, гіперемія, висип, гіпотензія, гіпоксемія і лихоманка. Потрібно припинити або уповільнити швидкість інфузії у разі легких (1 ступінь) або помірних (2 ступінь) реакцій, пов'язаних з інфузією. У разі розвитку тяжких (3 ступінь) чи загрозливих для життя (4 ступінь) побічних реакцій, пов'язаних з проведенням інфузії, інфузію слід припинити і остаточно відмінити препарат Кітруда<sup>®</sup> (див. розділ «Спосіб застосування та дози»).

### **Підвищена смертність у пацієнтів з множинною мієломою, коли Кітруда<sup>®</sup> додається до талідомідного аналога та дексаметазону**

У двох рандомізованих клінічних дослідженнях у пацієнтів з множинною мієломою додавання препарату Кітруда<sup>®</sup> до аналога талідоміду плюс дексаметазон, для яких застосування PD-1 або PD-L1 блокуючих антитіл не показано, призвело до підвищення смертності. Лікування пацієнтів з множинною мієломою шляхом застосування антитіл, що блокують PD-1 або PD-L1, у поєднанні з аналогом талідоміду та дексаметазоном не рекомендується за межами контрольованих клінічних досліджень.

### **Ембріофетальна токсичність**

З огляду на механізм дії препарат Кітруда<sup>®</sup> може негативно впливати на плід при застосуванні вагітним жінкам. У моделі на тваринах був встановлений зв'язок між сигнальними шляхами PD-1/PD-L1 зі збереженням вагітності за допомогою індукції материнської імунної толерантності до тканин плода.

Необхідно проконсультувати жінку щодо потенційного ризику для плода. Слід проконсультувати жінку репродуктивного віку щодо використання високоефективних засобів контрацепції у період лікування препаратом Кітруда<sup>®</sup> і протягом 4 місяців після введення останньої дози.

*Застосування у період вагітності або годування груддю.*

### Вагітність

### Резюме ризиків

З огляду на механізм дії препарат Кітруда<sup>®</sup> може негативно впливати на плід при застосуванні вагітним жінкам. Немає доступних даних для людини щодо ризику ембріофетальної токсичності. У моделях на тваринах сигнальний шлях

PD-1/PD-L1 був важливим для збереження вагітності за допомогою індукції материнської імунної толерантності до тканин плода. Відомо, що імуноглобулін людини IgG4 (імуноглобуліни) проникають через плаценту; тому можлива передача пембролізумабу від матері до плода, що розвивається. Необхідно консультивати вагітних жінок щодо потенційного ризику для плода.

У загальній популяції США оцінений вихідний ризик розвитку серйозних вроджених вад і невиношування вагітності при клінічно підтвердженій вагітності становить 2-4 % і 15-20 % відповідно.

## Дані

### *Дані досліджень на тваринах*

Дослідження репродуктивної токсичності на тваринах не проводили з препаратом Кітруда<sup>®</sup> для оцінки його впливу на розмноження клітин та розвиток плода. Оцінка впливу шляху PD-1 на репродуктивну функцію на основі опублікованих даних показала, що центральною функцією шляху PD-1/PD-L1 є збереження вагітності шляхом підтримання імунної толерантності матері до плода. На моделі вагітності у мишей було показано блокаду сигнального шляху PD-L1, що порушує толерантність до плода і призводить до збільшення випадків втрати плода; отже, потенційні ризики застосування препарату Кітруда<sup>®</sup> під час вагітності включають підвищену частоту абортів або мертвородження. Як повідомлялося в публікаціях, не спостерігалось вад розвитку, пов'язаних з блокадою сигнального шляху PD-1, у потомства цих тварин; однак імуноопосередковані розлади відбувалися у PD-1-нокаутних мишей. З огляду на механізм дії вплив пембролізумабу на плід може збільшити ризик розвитку імуноопосередкованих розладів або зміни нормальної імунної відповіді.

## Годування груддю

Немає даних щодо наявності пембролізумабу в грудному молоці ні в тварин, ні у людини, як і інформації щодо його впливу на дитину, яку годують груддю, та на продукування молока. IgG матері, як відомо, наявний у грудному молоці. Наслідки місцевого впливу на шлунково-кишковий тракт та обмеженого системного впливу препарату Кітруда<sup>®</sup> на дитину, яка знаходиться на грудному вигодовуванні, невідомі. У зв'язку з можливістю виникнення серйозних побічних реакцій у дітей, яких годують груддю, жінкам рекомендується не годувати груддю під час лікування препаратом Кітруда<sup>®</sup> та протягом 4 місяців після введення останньої дози.

## Репродуктивний потенціал жінок та чоловіків

### *Тест на вагітність*

Жінкам репродуктивного віку слід зробити тест на вагітність перед початком лікування препаратом Кітруда<sup>®</sup> (див. підрозділ «Вагітність»).

### *Контрацепція*

Кітруда<sup>®</sup> може завдати шкоди плоду при введенні вагітній жінці (див. розділ «Особливості застосування», підрозділ «Вагітність»). Жінкам репродуктивного віку рекомендується використовувати ефективну контрацепцію під час лікування препаратом Кітруда<sup>®</sup> та протягом 4 місяців після введення останньої дози.

*Здатність впливати на швидкість реакції при керуванні автотранспортом або іншими механізмами.*

Пембролізумаб може мінімально впливати на здатність керувати транспортним засобом і користуватися іншими механізмами. Після застосування пембролізумабу повідомлялося про втому.

### **Спосіб застосування та дози**

*Тільки кваліфіковані лікарі, що мають досвід лікування раку, повинні призначати і контролювати лікування.*

Відбір пацієнтів для лікування NSCLC, HNSCC, уротеліальної карциноми, езофагеального раку, раку шийки матки, раку MSI-H або dMMR, MSI-H або dMMR колоректального раку, раку з TMB-H або TNBC.

### Відбір пацієнтів для монотерапії

Відбір пацієнтів для застосування препарату Кітруда<sup>®</sup> як монотерапії базується на наявності позитивної PD-L1 експресії в:

- III стадії NSCLC, якщо пацієнти не є кандидатами для хірургічної резекції або остаточної хіміопроменевої терапії;
- метастатичному NSCLC;
- першої лінії терапії метастатичного або нерезектабельного, рецидивуючого HNSCC;
- метастатичній уротеліальній карциномі;
- раніше лікованому рецидивуючому місцево прогресуючому або метастатичному езофагеальному раку;
- рецидивному або метастатичному раку шийки матки з прогресуванням захворювання під час або після хіміотерапії.

Відбір пацієнтів для застосування препарату Кітруда<sup>®</sup> як монотерапії при високій мікросателітній нестабільності (MSI-H)/дефіциті механізмів репарації (dMMR) базується на статусі MSI-H/dMMR у зразках пухлини.

Відбір пацієнтів для застосування препарату Кітруда<sup>®</sup> як монотерапії при ТМВ-Н базується на статусі ТМВ-Н у зразках пухлини.

Вплив попередньої хіміотерапії на результати тестів щодо мутаційного навантаження для ТМВ-Н, MSI-H або dMMR у пацієнтів з гліомами високого рівня злякисності не встановлений, тому рекомендується тестувати ці маркери в зразках первинної пухлини до початку хіміотерапії темозоломідом у пацієнтів з гліомами високого рівня злякисності.

Для ад'ювантного лікування дорослих пацієнтів з RCC категорія помірно високого ризику включала: pT2 з 4 ступенем або саркоматоїдними ознаками; pT3, будь-який ступінь без ураження вузлів (N0) або віддалених метастазів (M0). До категорії високого ризику належать: pT4, будь-який ступінь N0 і M0; будь-який pT, будь-який ступінь з ураженням вузлів та M0. До категорії M1 без ознак захворювання були віднесені пацієнти з метастатичним захворюванням, які перенесли повну резекцію первинного та метастатичного ураження.

#### Відбір пацієнтів для комбінованої терапії

Для застосування препарату Кітруда<sup>®</sup> у комбінації з хіміотерапією, з бевацизумабом або без нього, відбирають пацієнтів на основі наявності позитивної експресії PD-L1 при персистуючому, рецидивуючому або метастатичному раку шийки матки.

Відбір пацієнтів для застосування препарату Кітруда<sup>®</sup> у поєднанні з хіміотерапією базується на наявності позитивної експресії PD-L1 при:

- місцево рецидивуючому нерезектабельному або метастатичному TNBC.

#### **Рекомендовані дози**

Таблиця 1. Рекомендовані дози

Показання	Рекомендовані дози препарату Кітруда <sup>®</sup>	Тривалість/час лікування
-----------	---	--------------------------

## Монотерапія

Дорослі пацієнти з нерезектабельною або метастатичною меланомою	200 мг кожні 3 тижні* або 400 мг кожні 6 тижнів*	До прогресування захворювання або неприйнятної токсичності
Ад'ювантна терапія дорослих пацієнтів з меланомою, NSCLC або RCC	200 мг кожні 3 тижні* або 400 мг кожні 6 тижнів*	До рецидиву захворювання, неприйнятної токсичності або до 12 місяців
Дорослі пацієнти з NSCLC, HNSCC, cHL, PMBCL, місцево прогресуючою або метастатичною уротеліальною карциномою, раком з MSI-H або dMMR, MSI-H або dMMR CRC, MSI-H або dMMR карциномою ендометрію, езофагеальним раком, раком шийки матки, HCC, MCC, раком з TMB-H, cSCC	200 мг кожні 3 тижні* або 400 мг кожні 6 тижнів*	До прогресування захворювання, неприйнятної токсичності або до 24 місяців
Дорослі пацієнти з раком сечового міхура високого ризику без проростання у м'язову стінку при неефективності терапії БЦЖ	200 мг кожні 3 тижні* або 400 мг кожні 6 тижнів*	До персистуючої або рецидивуючої форми раку сечового міхура високого ризику без проростання у м'язову стінку, прогресування захворювання, неприйнятної токсичності або до 24 місяців

Діти з cHL, PMBCL, раком з MSI-H, MCC або раком з TMB-H	2 мг/кг кожні 3 тижні (максимум до 200 мг)*	До прогресування захворювання, неприйнятної токсичності або до 24 місяців
Діти (від 12 років) для ад'ювантної терапії меланому	2 мг/кг кожні 3 тижні (максимум до 200 мг)*	До рецидиву захворювання, неприйнятної токсичності або до 12 місяців
<b>Комбінована терапія<sup>†</sup></b>		
Дорослі пацієнти з NSCLC, HNSCC або езофагеальним раком	200 мг кожні 3 тижні* або 400 мг кожні 6 тижнів* Застосовують препарат Кітруда <sup>®</sup> до хіміотерапії, якщо вона проводиться в той же день.	До прогресування захворювання, неприйнятної токсичності або до 24 місяців
Дорослі пацієнти з раком шлунка	200 мг кожні 3 тижні* або 400 мг кожні 6 тижнів* Застосовують препарат Кітруда <sup>®</sup> перед трастузумабом і хіміотерапією, якщо вони проводяться в той же день.	До прогресування захворювання, неприйнятної токсичності або до 24 місяців

<p>Дорослі пацієнти з раком шийки матки</p>	<p>200 мг кожні 3 тижні*</p> <p>або</p> <p>400 мг кожні 6 тижнів*</p> <p>Застосовують препарат Кітруда® перед хіміотерапією з бевацизумабом або без нього, якщо вона проводиться в той же день.</p>	<p>До прогресування захворювання, неприйнятної токсичності або, для препарату Кітруда®, до 24 місяців</p>
<p>Дорослі пацієнти з RCC</p>	<p>200 мг кожні 3 тижні* або</p> <p>400 мг кожні 6 тижнів*</p> <p>Застосовують препарат Кітруда® у комбінації з 5 мг акситинібу перорально двічі на день.‡</p>	<p>До прогресування захворювання, неприйнятної токсичності або до 24 місяців застосування препарату Кітруда®</p>

<p>Дорослі пацієнти з TNBC з високим ризиком на ранній стадії</p>	<p>200 мг кожні 3 тижні* або 400 мг кожні 6 тижнів Застосовують препарат Кітруда<sup>®</sup> перед хіміотерапією, якщо вона проводиться в той же день.</p>	<p>Неoad'ювантна терапія в комбінації з хіміотерапією протягом 24 тижнів (8 доз по 200 мг кожні 3 тижні або 4 дози по 400 мг кожні 6 тижнів) або до прогресування захворювання або неприйнятної токсичності з подальшою ад'ювантною монотерапією препаратом Кітруда<sup>®</sup> до 27 тижнів (9 доз по 200 мг кожні 3 тижні або 5 доз по 400 мг кожні 6 тижнів), або до рецидиву захворювання, або до неприйнятної токсичності<sup>§</sup></p>
<p>Дорослі пацієнти з місцево рецидивуючим нерезектабельним або метастатичним TNBC</p>	<p>200 мг кожні 3 тижні* або 400 мг кожні 6 тижнів* Застосовують препарат Кітруда<sup>®</sup> до хіміотерапії, якщо вона проводиться в той же день.</p>	<p>До прогресування захворювання, неприйнятної токсичності або до 24 місяців</p>

\* 30-хвилинна внутрішньовенна інфузія

† Зверніться до інструкцій для медичного застосування препаратів, які застосовуються в комбінації з препаратом Кітруда<sup>®</sup>, щодо інформації про рекомендоване дозування у разі необхідності.

‡ При застосуванні акситинібу в комбінації з препаратом Кітруда<sup>®</sup> можна розглядати підвищення дози акситинібу вище початкової дози 5 мг з інтервалом



у шість тижнів або довше.

§ Пацієнти, у яких спостерігається прогресування захворювання або неприйнятна токсичність, пов'язані з препаратом Кітруда<sup>®</sup> під час неоад'ювантної терапії в поєднанні з хіміотерапією, не повинні отримувати ад'ювантну монотерапію препаратом Кітруда<sup>®</sup>.

### **Модифікація дози**

Зменшувати дозу препарату Кітруда<sup>®</sup> не рекомендується. Загалом слід утримуватися від застосування препарату Кітруда<sup>®</sup> при тяжких випадках (3 ступінь) імуноопосередкованих побічних реакцій. Повністю припинити застосування препарату Кітруда<sup>®</sup> у разі імуноопосередкованих побічних реакцій, що загрожують життю (4-го ступеня), рецидивуючих тяжких (3-го ступеня) імуноопосередкованих реакцій, які потребують системного імуносупресивного лікування, або у разі неможливості зменшити дозу кортикостероїдів до 10 мг або менше преднізону чи еквівалента на добу протягом 12 тижнів після початку прийому стероїдів.

Зміни дозування препарату Кітруда<sup>®</sup> у разі розвитку побічних реакцій, які потребують лікування, відмінного від цих загальних рекомендацій, зведено в таблиці 2.

Таблиця 2. Рекомендовані зміни дози у разі виникнення побічних реакцій

<b>Побічна реакція</b>	<b>Ступінь тяжкості*</b>	<b>Модифікація дози</b>
<b>Імуноопосередковані побічні реакції</b> (див. розділ «Особливості застосування»)		
Пневмоніт	2-й ступінь	Призупинення <sup>†</sup>
	3-й або 4-й ступінь	Повне припинення
Коліт	2-й або 3-й ступінь	Призупинення <sup>†</sup>
	4-й ступінь	Повне припинення

<p>Гепатит без пухлинного ураження печінки</p> <p>При підвищенні рівня ферментів печінки у пацієнтів, які отримували комбіновану терапію з акситинібом, дивися таблицю 3</p>	<p>АСТ або АЛТ підвищується більш ніж у 3 і до 8 разів від ВМН</p> <p>або</p> <p>загальний білірубін підвищується більш ніж у 1,5 і до 3 разів від ВМН</p>	<p>Призупинення<sup>‡</sup></p>
	<p>АСТ або АЛТ підвищується більш ніж у 8 разів від ВМН</p> <p>або</p> <p>загальний білірубін підвищується більш ніж у 3 рази від ВМН</p>	<p>Повне припинення</p>
<p>Гепатит з ураженням пухлини печінки<sup>‡</sup></p>	<p>Базовий рівень АСТ або АЛТ більше 1 і до 3 разів від ВМН та збільшується більш ніж у 5 і до 10 разів від ВМН</p> <p>або</p> <p>Базовий рівень АСТ або АЛТ більше 3 і до 5 разів від ВМН та збільшується більш ніж у 8 і до 10 разів від ВМН</p>	<p>Призупинення<sup>†</sup></p>

<p>АЛТ або АСТ підвищується більш ніж у 10 разів від ВМН</p> <p>або</p> <p>Загальний білірубін підвищується більш ніж у 3 рази від ВМН</p>	<p>Повне припинення</p>	
<p>Ендокринопатії</p>	<p>3-й або 4-й ступінь</p>	<p>Призупинити до клінічної стабільності або остаточно припинити в залежності від тяжкості</p>
<p>Нефрит з порушенням функції нирок</p>	<p>Підвищений рівень креатиніну в крові 2 або 3 ступеня</p>	<p>Призупинення<sup>†</sup></p>
	<p>4 ступінь підвищення креатиніну в крові</p>	<p>Повне припинення</p>
<p>Ексфолюативні дерматологічні стани</p>	<p>Підозра на синдром Стівенса -Джонсона (SJS), токсичний епідермальний некроліз (TEN) або DRESS</p>	<p>Призупинення<sup>†</sup></p>
	<p>Підтверджений SJS, TEN або DRESS</p>	<p>Повне припинення</p>
<p>Міокардит</p>	<p>2-й, 3-й або 4-й ступінь</p>	<p>Повне припинення</p>

Неврологічна токсичність	2-й ступінь	Призупинення <sup>†</sup>
	3-й або 4-й ступінь	Повне припинення
Гематологічна токсичність у пацієнтів з класичною лімфомою Ходжкіна (сHL) або первинною медіастинальною В-крупноклітинною лімфомою (PMBCL)	4-й ступінь	Призупинення до досягнення 0 або 1 ступеня
<b>Інші побічні реакції</b>		
Реакції, пов'язані з проведенням інфузії (див. розділ «Особливості застосування»)	1-й або 2-й ступінь	Призупинення або зменшення швидкості інфузії
	3-й або 4-й ступінь	Повне припинення

\* Базується на загальних термінологічних критеріях для побічних реакцій (СТСАЕ), версія 4.0

<sup>†</sup> Поновлення введення препарату пацієнтам з повною або частковою нормалізацією стану (ступінь від 0 до 1) після зниження рівня кортикостероїдів. Повністю припинити терапію, якщо протягом 12 тижнів після початку прийому стероїдів не відбулося повного або часткового зникнення явища або неможливості знизити дозу преднізону до 10 мг на добу або менше (або еквівалент) протягом 12 тижнів після початку прийому стероїдів.

<sup>‡</sup> Якщо АСТ і АЛТ нижчі або дорівнюють ВМН на початковому рівні, припинити або повністю припинити застосування препарату Кітруда<sup>®</sup> на основі рекомендацій щодо гепатиту без ураження печінки.

АЛТ - аланінамінотрансфераза, АСТ - аспартатамінотрансфераза, DRESS - медикаментозна шкірна реакція, що супроводжується еозинофілією та системними проявами, SJS - синдром Стівенса - Джонсона, TEN - токсичний епідермальний некроліз, ВМН - верхня межа норми

У таблиці 3 представлено зміни дозування, які відрізняються від описаних вище для препарату Кітруда<sup>®</sup> або в поданій інформації щодо призначення препарату, який вводиться в комбінації.

Таблиця 3. Рекомендації щодо модифікації дозування у разі виникнення побічних реакцій, викликаних застосуванням комбінації з препаратом Кітруда<sup>®</sup>

Лікування	Побічна реакція	Тяжкість	Модифікація дозування
Кітруда <sup>®</sup> в комбінації з акситинібом	Підвищення рівня ферментів печінки*	АЛТ або АСТ підвищуються щонайменше в 3 рази, але менш ніж у 10 разів від ВМН без одночасного збільшення загального білірубіну щонайменше у 2 рази від ВМН	Призупинити застосування як препарату Кітруда <sup>®</sup> , так і акситинібу до досягнення 0 або 1 ступеня <sup>†</sup>
		АЛТ або АСТ підвищуються більш ніж у 3 рази від ВМН з одночасним збільшенням загального білірубіну щонайменше у 2 рази від ВМН  або  АЛТ або АСТ $\geq 10$ разів від ВМН	Повністю припинити застосування як препарату Кітруда <sup>®</sup> , так і акситинібу

\* Розглянути терапію кортикостероїдами

<sup>†</sup> Базується на загальних термінологічних критеріях для побічних реакцій (СТСАЕ), версія 4.0.

Розглянути можливість повторного застосування одного препарату або послідовного повторного

застосування обох препаратів після одужання. У разі повторного лікування акситинібом слід зважити можливість зменшення дози відповідно до інформації

про призначення акситинібу.

АЛТ – аланінамінотрансфераза, АСТ – аспартатамінотрансфераза, ВМН – верхня межа норми

### Підготовка до внутрішньовенної інфузії

- Візуально огляньте концентрат для розчину для інфузій щодо наявності твердих часток та зміни кольору. Розчин має бути від прозорого до злегка опалесцюючого, від безбарвного до світло-жовтого кольору. Утилізуйте флакон, якщо спостерігаються видимі частинки.
- Розведіть концентрат для розчину препарату Кітруда<sup>®</sup> перед внутрішньовенним введенням.
- Наберіть необхідний об'єм (див. розділ «Спосіб застосування та дози») препарату Кітруда<sup>®</sup> з флакона та помістіть в пакет/або флакон для внутрішньовенних інфузій, що містить 0,9 % розчин хлориду натрію для ін'єкцій або 5 % розчин глюкози (декстрози) для ін'єкцій. **Змішайте розведений розчин обережним обертанням пакета (або флакона).** Не струшуйте. Кінцева концентрація розведеного розчину має становити від 1 мг/мл до 10 мг/мл.
- Знищити будь-яку невикористану частину препарату, що залишилася у флаконі.

Будь-який невикористаний препарат або відходи слід утилізувати відповідно до місцевих вимог.

### Зберігання розведеного розчину

Препарат не містить консерванту.

Зберігати розведений розчин препарату Кітруда<sup>®</sup> 100 мг/4 мл у флаконі:

- При кімнатній температурі не більше 6 годин з моменту розведення. Цей час включає зберігання розведеного розчину при кімнатній температурі та тривалість інфузії.
- У холодильнику при температурі від 2 до 8 °С не більше 96 годин з моменту розведення.

Якщо розчин охолоджений, довести його до кімнатної температури до введення. Не струшувати.

Знищити після 6 годин зберігання при кімнатній температурі або після охолодження протягом 96 годин. Не заморожувати.

## Спосіб застосування

- Вводити розведений розчин внутрішньовенно протягом 30 хвилин, використовуючи інфузійну систему, що містить стерильний, апірогенний, з низьким рівнем зв'язування білків, прохідний або розширюваний фільтр від 0,2 до 5 мікрон.
- Не вводити одночасно через одну й ту ж інфузійну систему інші лікарські засоби.

## ***Пацієнти літнього віку.***

З 3781 пацієнта з меланою, NSCLC, HNSCC або уротеліальною карциною, які отримували препарат Кітруда<sup>®</sup> в клінічних дослідженнях, 48 % були віком 65 років і старше та 17 % були віком 75 років і старше. Загалом не спостерігалось відмінностей в безпеці або ефективності застосування препарату між пацієнтами літнього віку та молодшими пацієнтами.

З 389 дорослих пацієнтів із cHL, які отримували препарат Кітруда<sup>®</sup> в клінічних дослідженнях, 46 (12 %) були віком 65 років і старше. У пацієнтів віком 65 років і старше частота серйозних побічних реакцій була вищою (50 %), ніж у пацієнтів віком до 65 років (24 %). Клінічні дослідження препарату Кітруда<sup>®</sup> при cHL не включали достатню кількість пацієнтів віком 65 років і старше, щоб визначити, чи відрізняється ефективність препарату від такої у молодих пацієнтів.

З 506 дорослих пацієнтів з NSCLC стадії IB (T2a  $\geq$  4 см), II або IIIA після повної резекції та платиновмісної хіміотерапії, які отримували лікування препаратом Кітруда<sup>®</sup> у дослідженні KEYNOTE-091, 242 (48 %) були віком 65 років і старше. Загалом не спостерігалось відмінностей за показниками безпеки або ефективності лікування між пацієнтами літнього віку та молодшими пацієнтами.

З 596 дорослих пацієнтів з TNBC, які отримували препарат Кітруда<sup>®</sup> у комбінації з паклітакселом, паклітакселом, зв'язаним з білком, або гемцитабіном та карбоплатином у дослідженні KEYNOTE-355, 137 (23 %) були віком 65 років і старше. Загалом не спостерігалось відмінностей в безпеці або ефективності застосування препарату між пацієнтами літнього віку та молодшими пацієнтами.

## **Діти**

Безпеку та ефективність препарату Кітруда<sup>®</sup> як монотерапії встановлено для дітей з меланою, cHL, PMBCL, MCC, пухлиною з MSI-H та раком з TMB-H.

Застосування препарату Кітруда<sup>®</sup> дітям за цими показаннями підтверджено доказами належного рівня і добре контрольованих досліджень застосування препарату Кітруда<sup>®</sup> дорослим з додатковими даними фармакокінетики та безпеки у дітей (див. розділи «Побічні реакції» та «Фармакологічні властивості»).

У дослідженні KEYNOTE-051 161 дитина (62 дитини віком від 6 місяців до 12 років та 99 дітей віком від 12 до 17 років) із розповсюдженою меланомою, лімфомою або PD-L1-позитивними солідними пухлинами отримували препарат Кітруда<sup>®</sup> у дозі 2 мг/кг кожні 3 тижні. Медіана тривалості лікування становила 2,1 місяця (діапазон: від 1 дня до 24 місяців). Побічні реакції, що спостерігалися у дітей із частотою, на  $\geq 10$  % вищою, ніж у дорослих, включали пірексію (33 %), блювання (30 %), інфекцію верхніх дихальних шляхів (29 %) та головний біль (25 %). Відхилення лабораторних показників, які спостерігалися у дітей із частотою, на  $\geq 10$  % вищою, ніж у дорослих, включали лейкопенію (30 %), нейтропенію (26 %) та анемію 3 ступеня (17 %).

Безпека та ефективність застосування препарату Кітруда<sup>®</sup> дітям при інших зареєстрованих показаннях не були встановлені (див. розділ «Показання»).

## **Передозування**

Немає інформації про передозування пембролізумабу.

У разі передозування слід ретельно спостерігати за станом пацієнта щодо виникнення ознак або симптомів побічних реакцій та розпочати відповідне симптоматичне лікування.

## **Несумісність**

Оскільки дослідження сумісності з іншими препаратами не проводилися, препарат Кітруда<sup>®</sup> не можна змішувати з іншими лікарськими засобами, за винятком вказаних у розділі «Спосіб застосування та дози».

## **Термін придатності**

### Невідкритий флакон

2 роки.

### Зберігання розведеного розчину

Розведений препарат слід використати негайно. Розведений розчин не можна заморожувати.



Якщо не використати негайно, розведені розчини препарату Кітруда® можна зберігати при кімнатній температурі протягом сумарного часу до 6 годин.

Розведені розчини препарату Кітруда® також можна зберігати в холодильнику при температурі від 2 до 8 °С; однак загальний час від розведення препарату Кітруда® до завершення інфузії не повинен перевищувати 96 годин.

При зберіганні у холодильнику перед застосуванням флакони і/або пакети для внутрішньовенних інфузій слід витримати до досягнення препаратом кімнатної температури.

Не використовувати препарат після дати, вказаної на упаковці.

### **Умови зберігання**

Зберігати в холодильнику при температурі від 2 до 8 °С. Не заморожувати.

Зберігати в оригінальній упаковці, в захищеному від світла та недоступному для дітей місці.

### **Упаковка**

По 4 мл концентрату для розчину для інфузій у флаконі об'ємом 10 мл із безбарвного скла типу I, що містить 100 мг пембролізумабу.

По 1 флакону з препаратом в картонній коробці.

### **Категорія відпуску**

За рецептом.

### **Виробник**

Органон Хейст бв, Бельгія/

Organon Heist bv, Belgium

### **Місцезнаходження виробника та адреса місця провадження його діяльності.**

Індустріепарк 30, 2220 Хейст-оп-ден-Берг, Бельгія/

Industriepark 30, 2220 Heist-op-den-Berg, Belgium.