

**ІНСТРУКЦІЯ**  
**для медичного застосування лікарського засобу**

**ПЕМБРОЛІЗУМАБ**  
**(PEMBROLIZUMAB)**

**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.

Код АТХ L01X C18.

***Фармакологічні властивості.***

*Фармакодинаміка.*

Механізм дії.

Препарат Пембролізумаб є гуманізованим моноклональним антитілом, що зв'язується з рецептором програмованої смерті клітин-1 (PD-1) і блокує його взаємодію з лігандами PD-L1 і PD-L2. Рецептор PD-1 – це негативний регулятор активності Т-клітин, що бере участь в контролі імунної відповіді Т-клітин. Пембролізумаб потенціює відповідь Т-клітин, включаючи протипухлинні реакції, блокуючи зв'язування PD-1 із PD-L1 і PD-L2, які експресуються в клітинах, що являють собою антиген, і можуть експресуватися пухлинами або іншими клітками в пухлинному мікросередовищі.

*Фармакокінетика.*

Фармакокінетика пембролізумабу вивчалася у 2 993 пацієнтів з метастатичною або нерезектабельною меланомою, недрібноклітинним раком легенів (НДРЛ) або карциномою, які отримували препарат у дозах від 1 до 10 мг/кг 1 раз на 2 або 3 тижні.

Абсорбція.

Пембролізумаб вводиться внутрішньовенно, і тому його біодоступність є швидкою і повною.

Розподіл.

Відповідно до обмеженого екстравакулярного розподілу, об'єм розподілу пембролізумабу в рівноважному стані незначний (~7,5 л; коефіцієнт варіацій [CV]: 20%). Як і передбачається для антитіла, пембролізумаб не зв'язується з білками плазми крові специфічним способом.

Біотрансформація.

Пембролізумаб катаболізується неспецифічними шляхами; метаболізм не бере участі в кліренсі препарату.

Виведення.

Системний кліренс пембролізумабу становить приблизно 0,2 л/добу (CV: 37%); кінцевий період напіввиведення ( $t_{1/2}$ ) – приблизно 25 днів (CV: 38%).

Лінійність/нелінійність.

Експозиція пембролізумабу, виражена максимальною концентрацією ( $C_{max}$ ) або площею під кривою залежності «концентрація – час» (AUC), збільшується дозопропорційно в межах

діапазону ефективних доз. При застосуванні повторних доз кліренс пембролізумабу не залежить від часу, і системна кумуляція приблизно в 2,1 рази вища при введенні 1 раз на 3 тижні. Рівноважні концентрації пембролізумабу досягаються до 18 тижня; середня мінімальна концентрація ( $C_{\min}$ ) до 18 тижня становить приблизно 21 мкг/мл при застосуванні за схемою 2 мг/кг 1 раз на 3 тижні.

#### Окремі групи пацієнтів.

Вплив різних коваріатів на фармакокінетику пембролізумабу оцінювався у популяційному фармакокінетичному аналізі. Кліренс пембролізумабу зростав зі збільшенням маси тіла; відхилення експозиції регулювалися введенням препарату в дозах, що розраховувалися в мг/кг. Фактори, які не мали клінічно значущого впливу на кліренс пембролізумабу: вік (діапазон від 15 до 94 років), стать, раса, порушення функції нирок легкого або помірного ступеня тяжкості, порушення функції печінки легкого ступеня тяжкості і пухлинне навантаження.

Порушення функції нирок. У популяційному фармакокінетичному аналізі не виявлено клінічно значущих відмінностей кліренсу пембролізумабу у пацієнтів з порушенням функції нирок легкого або помірного ступеня тяжкості порівняно з пацієнтами з нормальною функцією нирок. Застосування пембролізумабу не вивчалось у пацієнтів з тяжким порушенням функції нирок.

Порушення функції печінки. У популяційному фармакокінетичному аналізі не виявлено клінічно значущих відмінностей кліренсу пембролізумабу у пацієнтів з порушенням функції печінки легкого ступеня тяжкості (як визначено за критеріями дисфункції печінки Національного інституту онкології США;  $n=269$ ) порівняно з пацієнтами з нормальною печінковою функцією. Застосування пембролізумабу не вивчалось у пацієнтів з порушенням функції печінки помірного та важкого ступеня тяжкості.

#### Дані доклінічних досліджень.

Безпека пембролізумабу оцінювалася в 1- і 6-місячному дослідженні токсичності повторних доз у тварин, яким внутрішньовенно вводили дози 6, 40 і 200 мг/кг 1 раз на тиждень в 1-місячному дослідженні і 1 раз на 2 тижні в 6-місячному дослідженні з подальшою 4-місячною перервою в лікуванні. Результатів, які б мали токсикологічну значущість, не отримано; рівень, при якому не спостерігалось побічних реакцій (NOAEL), в обох дослідженнях становив  $\geq 200$  мг/кг, що в 19 разів перевищує експозицію у людини при застосуванні максимальних доз, вивчених клінічно (10 мг/кг).

Дослідження репродуктивної токсичності пембролізумабу у тварин не проводилися. Вважається, що метаболізм, опосередкований PD-1/PD-L1, сприяє збереженню толерантності у плода в період вагітності. Блокада PD-L1 у моделі на вагітних тваринах продемонструвала порушення толерантності у плода і призвела до збільшення втрат ембріонів.

Дослідження фертильності у тварин, яким застосовували пембролізумаб не проводилися. Не було помітного впливу на фертильність самців і самок тварин за результатами 1- і 6-місячного досліджень токсичності багатократних доз; проте багато тварин в цих дослідженнях не були статевозрілими.

### **Клінічні характеристики.**

#### ***Показання.***

Препарат Пембролізумаб показаний дорослим:

- як монотерапія пізніх стадій меланоми (нерезектабельної або метастатичної);
- як монотерапія першої лінії метастатичного недрібноклітинного раку легенів (НДРЛ), у разі, коли  $\geq 50\%$  пухлинних клітин експресують PD-L1 (TPS – tumor proportion score,  $TPS \geq 50\%$ ), що підтверджено валідованим тестом, при відсутності позитивних мутацій в гені епідермального фактора росту (EGFR) або кінази анапластичної лімфоми (ALK);
- як монотерапія локально прогресуючого або метастатичного НДРЛ, у разі, коли  $\geq 1\%$  пухлинних клітин експресують PD-L1 ( $TPS \geq 1\%$ ), у пацієнтів, які отримали раніше, як мінімум, один курс хіміотерапії. Пацієнти з мутаціями в гені епідермального фактора росту (EGFR) або кінази анапластичної лімфоми (ALK) також повинні отримати таргетну терапію перед початком лікування препаратом Пембролізумаб.

### **Протипоказання.**

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

### **Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.**

Офіційні дослідження фармакокінетичної взаємодії інших лікарських засобів із пембролізумабом не проводилися. Оскільки пембролізумаб виводиться з системи кровообігу за допомогою 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»).

### **Особливості застосування.**

#### *Оцінка статусу PD-L1.*

При оцінці PD-L статусу пухлини важливо вибрати валідовану і надійну методику з метою мінімізації отримання помилково негативних або помилково позитивних результатів.

#### *Побічні реакції, пов'язані з імунною системою.*

Більшість побічних реакцій, пов'язаних з імунною системою, що виникали під час лікування пембролізумабом, були оборотними і зникали при припиненні застосування пембролізумабу, призначенні кортикостероїдів і/або підтримуючої терапії. Імунозалежні побічні реакції також виникали після введення останньої дози пембролізумабу. Імунозалежні реакції можуть виникати одночасно з боку декількох систем організму.

При підозрі на імунозалежну побічну реакцію слід провести відповідне обстеження для підтвердження етіології або виключення інших причин. З огляду на ступінь тяжкості побічної реакції, слід відмінити введення пембролізумабу і призначити кортикостероїди. Після ослаблення реакції до  $\leq 1$  ступеня потрібно поступово знижувати дозу кортикостероїдів і продовжувати протягом, як мінімум, 1 місяця. На підставі обмежених даних клінічних досліджень, пацієнтам з імунозалежними побічними реакціями, що не контролюються кортикостероїдами, можна розглянути питання про застосування інших системних імуносупресорів.

Можна відновити застосування пембролізумабу протягом 12 тижнів після введення останньої дози препарату Пембролізумаб, якщо зберігається  $\leq 1$  ступінь тяжкості побічної реакції, а дозу кортикостероїду було знижено до  $\leq 10$  мг на добу (преднізону або еквівалента).

Пембролізумаб слід повністю відмінити при повторному виникненні будь-якої імунозалежної побічної реакції 3 ступеня або імунозалежної побічної реакції токсичності 4 ступеня, окрім ендокринопатій, що контролюються за допомогою гормонозамісної терапії (див. розділи «Спосіб застосування та дози» та «Побічні реакції»).

#### *Імунозалежний пневмоніт.*

Про пневмоніт, у т.ч. летальний, повідомлялося у пацієнтів, які отримують пембролізумаб. Необхідно спостерігати за станом пацієнтів щодо симптомів пневмоніту. При підозрі на пневмоніт слід провести рентгенографію і виключити інші причини розвитку ускладнення. Потрібно призначити кортикостероїди при ускладненнях ступеня  $\geq 2$  (початкова доза 1–2 мг/кг/добу преднізону або еквівалента з подальшим поступовим зниженням дози); при пневмоніті 2 ступеня тяжкості слід тимчасово відмінити пембролізумаб і остаточно припинити введення препарату при пневмонії 3 ступеня, 4 ступеня або рецидиву пневмоніту 2 ступеня (див. розділ «Спосіб застосування та дози»).

#### *Імунозалежний коліт.*

У пацієнтів, які отримують пембролізумаб, повідомлялося про розвиток коліту. Необхідно спостерігати за станом пацієнтів щодо симптомів коліту і виключити інші причини розвитку коліту. Слід призначити кортикостероїди при ускладненнях  $\geq 2$  ступеня тяжкості (початкова

доза становить 1–2 мг/кг/добу преднізону (або еквівалента) з подальшим поступовим зниженням дози); тимчасово відмінити пембролізумаб при коліті 2 або 3 ступеня, і остаточно припинити введення препарату при коліті 4 ступеня (див. розділ «Спосіб застосування та дози»). Необхідно враховувати можливий ризик гастроінтестинальної перфорації.

#### *Імунозалежний гепатит.*

У пацієнтів, які отримують пембролізумаб, повідомлялося про розвиток гепатиту (див. розділ «Побічні реакції»). Необхідно спостерігати за станом пацієнтів щодо змін функції печінки (на початку курсу лікування, періодично під час лікування і коли показано на підставі клінічної оцінки) і симптомів гепатиту, а також виключити інші причини розвитку гепатиту. Потрібно призначити кортикостероїди (початкова доза становить 0,5–1 мг/кг/добу при ускладненнях 2 ступеня тяжкості і 1–2 мг/кг/добу при ускладненнях  $\geq 3$  ступеня преднізону або еквівалента з подальшим поступовим зниженням дози) і на основі ступеня підвищення рівнів ферментів печінки слід тимчасово відмінити або остаточно припинити введення пембролізумабу (див. розділ «Спосіб застосування та дози»).

#### *Імунозалежний нефрит.*

У пацієнтів, які отримували пембролізумаб, повідомлялося про нефрит (див. розділ «Побічні реакції»). Необхідно спостерігати за станом пацієнтів щодо змін функції нирок і виключити інші причини порушення функції нирок. Потрібно призначити кортикостероїди при ускладненнях  $\geq 2$  ступеня (початкова доза становить 1–2 мг/кг/добу преднізону або еквівалента з подальшим поступовим зниженням дози) і на основі ступеня підвищення рівня креатиніну слід тимчасово відмінити пембролізумаб при нефриті 2 ступеня тяжкості або остаточно відмінити прийом препарату при нефриті 3 або 4 ступеня тяжкості (див. розділ «Спосіб застосування та дози»).

#### *Імунозалежна ендокринопатія.*

Під час лікування пембролізумабом спостерігалися тяжкі ендокринопатії, включаючи гіпофізит, цукровий діабет 1 типу, діабетичний кетоацидоз, гіпотиреоз і гіпертиреоз.

Може бути необхідним проведення тривалої гормонозамісної терапії у разі виникнення імунозалежної ендокринопатії.

У пацієнтів, які отримують пембролізумаб, повідомлялося про гіпофізит (див. розділ «Побічні реакції»). Необхідно контролювати стан пацієнтів щодо симптомів гіпофізиту (включаючи гіпофункцію гіпофіза і вторинну недостатність кори надниркових залоз) і виключити інші причини розвитку гіпофізиту. Потрібно призначити кортикостероїди для лікування вторинної недостатності кори надниркових залоз та іншу гормональну терапію (якщо клінічно показано); слід тимчасово припинити введення пембролізумабу при симптоматичному гіпофізиті до досягнення контролю за станом за допомогою гормонозамісної терапії. Можна розглянути питання про продовження застосування пембролізумабу після зменшення дози кортикостероїду (див. розділ «Спосіб застосування та дози»). Необхідно контролювати гіпофізарну функцію і рівні гормонів для забезпечення відповідної гормонозамісної терапії.

Про *цукровий діабет 1 типу*, включаючи діабетичний кетоацидоз, повідомлялося у пацієнтів, які отримують пембролізумаб (див. розділ «Побічні реакції»). Необхідно спостерігати за станом пацієнтів щодо гіперглікемії або інших симптомів цукрового діабету. Потрібне введення інсуліну при цукровому діабеті 1 типу і тимчасове припинення лікування пембролізумабом у разі гіперглікемії 3 ступеня до досягнення регуляції метаболізму (див. розділ «Спосіб застосування та дози»).

Про *порушення функції щитовидної залози*, включаючи гіпотиреоз, гіпертиреоз і тиреоїдит, що можуть виникнути у будь-який час протягом лікування, повідомлялося у пацієнтів, які отримують пембролізумаб. Тому необхідно спостерігати за станом пацієнтів щодо змін у функції щитовидної залози (на початку курсу лікування, періодично під час лікування і коли показано на підставі клінічної оцінки) і симптомів порушення її функції. Гіпотиреоз можна контролювати за допомогою замісної терапії без припинення лікування і без кортикостероїдів. Гіпертиреоз можна лікувати симптоматично. Необхідно припинити застосування пембролізумабу при ступені  $\geq 3$  до досягнення ступеня  $\leq 1$  гіпертиреозу. Для пацієнтів з

початковим ступенем гіпертиреозу 3 або 4 після його зниження до  $\leq 2$  ступеня, якщо необхідно, можна розглянути продовження курсу лікування пембролізумабом після зменшення дози кортикостероїду (див. розділи «Спосіб застосування та дози» та «Побічні реакції»). Необхідно контролювати функцію щитовидної залози і гормональні рівні для забезпечення відповідної гормонозалежної терапії.

#### *Тяжкі шкірні реакції*

Імунозалежні тяжкі шкірні реакції були зареєстровані у пацієнтів, які отримували препарат Пембролізумаб. Пацієнти повинні бути під наглядом при підозрі на імунозалежні побічні реакції, а інші причини повинні бути виключені. Залежно від тяжкості побічних реакцій слід призупинити або остаточно припинити застосування препарату Пембролізумаб і кортикостероїдів (див. розділ «Спосіб застосування і дози»).

Випадки синдрому Стівенса–Джонсона (SJS) та токсичного епідермального некролізу (TEN), у т.ч. летальні, було зареєстровано у пацієнтів, які отримували препарат Пембролізумаб. У разі симптомів SJS або TEN призупинити застосування препарату Пембролізумаб і направляти пацієнта на спеціалізовану допомогу для оцінки стану і лікування. Якщо SJS або TEN підтверджується, остаточно припинити застосування препарату Пембролізумаб (див. розділ «Спосіб застосування і дози»).

#### *Інші імунозалежні побічні реакції.*

Клінічно значущі імунозалежні побічні реакції, про які повідомлялося під час лікування пацієнтів пембролізумабом: увеїт, артрит, міозит, міокардит, панкреатит, синдром Гієна–Барре, міастенічний синдром, гемолітична анемія і парціальні судоми, що виникають у пацієнтів з осередками запалення в паренхімі мозку (див. розділ «Побічні реакції»).

Значущі імунозалежні побічні реакції, включаючи тяжкі побічні реакції, у т.ч. з летальним наслідком, були зареєстровані в постмаркетингових або клінічних дослідженнях.

Відповідно до ступеня тяжкості побічної реакції, слід припинити введення пембролізумабу і призначити кортикостероїди.

Можна відновити введення пембролізумабу протягом 12 тижнів після введення останньої дози препарату Пембролізумаб, якщо побічна реакція залишається  $\leq 1$  ступеня тяжкості і дозу кортикостероїду (преднізону або еквівалента) було зменшено до  $\leq 10$  мг на добу.

Пембролізумаб слід повністю відмінити при повторному виникненні будь-якої імунозалежної побічної реакції 3 ступеня або імунозалежної побічної реакції токсичності 4 ступеня (див. розділи «Спосіб застосування та дози» та «Побічні реакції»).

В постреєстраційний період повідомлялося про повне відторгнення трансплантата органа у пацієнтів, які отримали препарат Пембролізумаб. Лікування препаратом Пембролізумаб може збільшити ризик повного відторгнення трансплантата у реципієнтів. Необхідно оцінити очікувану користь терапії препаратом Пембролізумаб у порівнянні з ризиком можливого відторгнення органів у цих пацієнтів.

#### Реакції, пов'язані з проведенням інфузії

Тяжкі реакції, пов'язані з проведенням інфузії, включаючи гіперчутливість та анафілаксію, були зареєстровані у пацієнтів, які отримували пембролізумаб (див. розділ «Побічні реакції»). У разі виникнення таких реакцій необхідно припинити інфузію і відмінити препарат (див. розділ «Спосіб застосування та дози»). Пацієнтам з реакціями легкого та помірного ступеня тяжкості, пов'язаними з проведенням інфузії, можна продовжувати терапію пембролізумабом за умови проведення ретельного моніторингу; можлива премедикація антипіретиками або антигістамінними препаратами.

#### Пацієнти, виключені з клінічних досліджень

Було виключено з клінічних досліджень пацієнтів з: активними метастазами в ЦНС; показником загального стану здоров'я за шкалою Східної об'єднаної групи онкологів (ECOG PS)  $\geq 2$ ; інфекцією ВІЛ, гепатитом В або гепатитом С; активним системним аутоімунним захворюванням; інтерстиціальним захворюванням легень; раніше перенесеною пневмонією, що вимагає системної кортикостероїдної терапії; тяжкою формою гіперчутливості до іншого моноклонального антитіла в анамнезі; поточною імуносупресивною терапією; наявністю в

анамнезі тяжких імунозалежних побічних реакцій, пов'язаних з лікуванням іпіліумабом, визначеними як токсичність 4 ступеня або токсичність 3 ступеня, що вимагає лікування кортикостероїдами (>10 мг/добу преднізону або еквівалент) тривалістю більше 12 тижнів. Пацієнти з активними інфекціями були виключені з клінічних досліджень; до початку лікування пемброліумабом інфекцію потрібно вилікувати. Пацієнти з активними інфекціями, що виникали протягом курсу лікування пемброліумабом, отримували відповідне лікування. Пацієнти з клінічно значущими нирковими (креатинін >1,5 ВМН) або печінковими (білірубін >1,5xВМН, АЛТ, АСТ >2,5xВМН за відсутності метастаз у печінку) порушеннями не включалися в клінічні дослідження, тому дуже мало даних щодо пацієнтів з порушенням функції нирок тяжкого ступеня і порушенням функції печінки помірного та тяжкого ступенів. Після ретельного аналізу потенційного підвищеного ризику, таким пацієнтам можна призначати пемброліумаб з відповідним консервативним лікуванням.

*Застосування у період вагітності або годування груддю.*

#### Жінки репродуктивного віку

Жінки репродуктивного віку повинні використовувати ефективні засоби контрацепції під час курсу лікування пемброліумабом і, як мінімум, протягом 4 місяців після отримання останньої дози пемброліумабу.

#### Вагітність

Дані щодо застосування пемброліумабу вагітним жінкам відсутні. Дослідження репродуктивної функції на тваринах, яким застосовували пемброліумаб, не проводилися; проте в моделі блокади сигналізації PD-L1 у вагітних тварин продемонстровано порушення переносимості у плода і збільшення кількості ембріонів, які загинули. Ці результати вказують на потенційний ризик (пов'язаний з механізмом дії) негативного впливу на плід, включаючи підвищення частоти спонтанних абортів або мертвонароджень, при застосуванні пемброліумабу в період вагітності. Людський імуноглобулін G4 (IgG4) проникає через плацентарний бар'єр; тому, будучи IgG4, пемброліумаб може передаватися від матері до плода. Пемброліумаб не слід призначати в період вагітності, крім випадків клінічної необхідності для жінки.

#### Годування груддю

Невідомо, чи виділяється пемброліумаб з грудним молоком. Оскільки антитіла можуть проникати в грудне молоко, не можна виключити ризик для новонароджених/немовлят. Необхідно ухвалити рішення про припинення годування груддю або відміну пемброліумабу, враховуючи користь грудного вигодовування для немовляти і користь курсу лікування пемброліумабом для жінки.

#### Фертильність

Немає клінічних даних щодо можливого впливу пемброліумабу на фертильність. У 1- і 6-місячних дослідженнях токсичності багатократних доз не спостерігалось вираженого впливу на репродуктивні органи у самців і самок тварин.

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

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

#### ***Спосіб застосування та дози.***

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

#### Тести на PD-L1 у пацієнтів з НДРЛ

Пацієнтам з недрібноклітинним раком легень слід підбирати курс лікування, виходячи з експресії PD-L1 в пухлині, підтвердженій валідованим тестом.

#### Дозування

Препарат Пембролізумаб слід вводити внутрішньовенно інфузійно протягом 30 хвилин 1 раз на 3 тижні.

Рекомендована доза препарату Пембролізумаб становить:

- 200 мг при НДРЛ для пацієнтів, які раніше не отримували хіміотерапію;
- 2 мг/кг при НДРЛ для пацієнтів, які раніше отримували хіміотерапію, або при меланомі.

Лікування проводять до прогресування захворювання або до розвитку неприйнятної токсичності. Спостерігалися нетипові реакції (наприклад первинне транзиторне збільшення розміру пухлини або невеликі новоутворення протягом перших місяців з подальшим морщенням пухлини).

Клінічно стабільним пацієнтам з початковими ознаками прогресування захворювання рекомендується продовжувати курс лікування до підтвердження прогресування захворювання.

**Таблиця 1. Рекомендовані модифікації лікування препаратом Пембролізумаб**

Побічні реакції, пов'язані з імунною системою	Ступінь тяжкості захворювання	Модифікація лікування
Пневмоніт	2 ступінь	Призупинити*
	3 або 4 ступінь, або рецидив 2 ступеня	Остаточо припинити
Коліт	2 або 3 ступінь	Призупинити*
	4 ступінь	Остаточо припинити
Нефрит	2 ступінь з рівнем креатиніну від $> 1,5$ до $\leq 3$ вищим за верхню межу норми (ВМН)	Призупинити*
	Ступінь $\geq 3$ з рівнем креатиніну в $>3$ рази вищим ВМН	Остаточо припинити
Ендокринопатія	Симптоматичний гіпофізит  Цукровий діабет 1 типу, що асоціюється з ступенем гіперглікемії $> 3$ (глюкоза $> 250$ мг/дл або $> 13,9$ ммоль/л) або асоційований з кетоацидозом  Гіпертиреоз $\geq 3$ ступеня	Призупинити*  Для пацієнтів з ендокринопатією 3 або 4 ступеня, яка знизилася до $\leq 2$ ступеня або менше, і контролюється гормонозамісною терапією, якщо показано, можна розглянути питання про продовження курсу лікування пембролізумабом після поступового зменшення дози кортикостероїду у разі потреби. В іншому випадку лікування слід припинити. При гіпотиреозі можна проводити замісну терапію без припинення лікування.
Гепатит	Ступінь 2 з рівнем АСТ або АЛТ, в 3–5 разів вищим ВМН, або загальним білірубіном, в 1,5–3 разів вищим ВМН	Призупинити*

	Ступінь $\geq 3$ з АСТ або АЛТ, в $>5$ разів вищим ВМН, або загальним білірубіном в $> 3$ рази вищим ВМН	Остаточо припинити
	Метастази у печінці з вихідним ступенем 2 і підвищенням АЛТ або АСТ перед початком дослідження, гепатит з підвищенням рівня АСТ або АЛТ на $\geq 50\%$ і тривалістю $\geq 1$ тижня	Остаточо припинити
Тяжкі шкірні реакції	3 ступінь або підтвердження синдрому Стівенса–Джонсона (SJS) або токсичного епідермального некролізу (TEN)	Призупинити*
	4 ступінь	Остаточо припинити
Реакції, пов'язані з проведенням інфузії	3 або 4 ступінь	Остаточо припинити

Примітка: визначення ступенів токсичності відповідають загальній термінології критеріїв побічних реакцій Національного інституту раку Версія 4.0 (NCI-CTCAE v.4).

\* До ослаблення побічних реакцій до 0–1 ступеня.

#### **Слід остаточно припинити введення препарату Пембролізумаб:**

- При токсичності 4 ступеня, окрім ендокринопатій, контрольованих за допомогою гормонозамісної терапії.
- Якщо дозу кортикостероїду не можна зменшити до  $\leq 10$  мг преднізону (або еквівалента) 1 раз на добу протягом 12 тижнів.
- Якщо токсичність, пов'язана з лікуванням, не слабшає до 0–1 ступеня протягом 12 тижнів після введення останньої дози препарату Пембролізумаб.
- Якщо будь-яка реакція виникає повторно зі ступенем тяжкості  $\geq 3$ .

#### Особливі групи пацієнтів

##### *Пацієнти літнього віку.*

Не повідомлялося про загальні відмінності щодо безпеки або ефективності застосування препарату у пацієнтів літнього віку ( $\geq 65$  років) і молодших пацієнтів ( $< 65$  років). Для цієї популяції корекція дози не потрібна.

##### *Пацієнти із порушенням функції нирок.*

Корекція дози для пацієнтів з порушенням функції нирок легкого або помірного ступеня тяжкості не потрібна. Застосування препарату Пембролізумаб не вивчалось у пацієнтів з порушенням функції нирок важкого ступеня тяжкості (див. розділ «Особливості застосування» та підрозділ «Фармакокінетика»).

##### *Пацієнти із порушенням функції печінки.*

Корекція дози для пацієнтів з порушенням функції печінки легкого ступеня тяжкості не потрібна. Застосування препарату Пембролізумаб не досліджувалося у пацієнтів з порушенням функції печінки середнього та важкого ступеня тяжкості (див. розділ «Особливості застосування» та підрозділ «Фармакокінетика»).

##### *Меланома ока.*

Мало даних щодо безпеки і ефективності застосування препарату Пембролізумаб пацієнтам з меланою ока.

Функціональний статус за шкалою Східної об'єднаної групи онкологів (ECOG)  $\geq 2$



Пацієнти з показником загального стану здоров'я за шкалою Східної об'єднаної групи онкологів (ECOG)  $\geq 2$  були виключені з клінічних досліджень.

#### *Діти.*

Безпека і ефективність застосування препарату Пембролізумаб дітям (віком до 18 років) не встановлені. Немає даних.

#### Спосіб застосування

Препарат Пембролізумаб слід вводити внутрішньовенно інфузійно протягом 30 хвилин 1 раз на 3 тижні. Препарат Пембролізумаб не можна вводити внутрішньовенно струменево або болюсно.

#### Приготування препарату та застосування

- Не струшувати флакон.
- Витримати флакон з препаратом Пембролізумаб при кімнатній температурі (не вище 25 °С).
- Перед розведенням флакон з препаратом може знаходитися поза холодильником (при температурі не вище 25 °С) до 24 годин.
- Парентеральні лікарські засоби перед введенням необхідно візуально перевіряти на наявність твердих частинок і зміну кольору. При наявності видимих часток чи у разі зміни кольору флакон з препаратом слід утилізувати.
- Набрати необхідний об'єм до 4 мл (100 мг) препарату Пембролізумаб і помістити в мішок (або флакон) для внутрішньовенних інфузій, що містить 0,9 % розчин хлориду натрію або 5 % розчин глюкози (декстрози), щоб приготувати розчин з кінцевою концентрацією в діапазоні від 1 до 10 мг/мл. У кожному флаконі розчину на 0,25 мл більше (загальний об'єм у флаконі – 4,25 мл) для забезпечення відновлення 4 мл концентрату. Змішати слабкий розчин обережним обертанням.
- З мікробіологічної точки зору, розведений препарат слід використати негайно. Розведений розчин не можна заморожувати. Якщо розчин не використаний негайно, хімічна та фізична стабільність препарату Пембролізумаб була продемонстрована протягом 24 годин при температурі від 2 до 8 °С. Таке 24 годинне утримання може включати до 6 годин зберігання при кімнатній температурі (не вище 25 °С). При зберіганні у холодильнику перед застосуванням флакони і/або мішки для внутрішньовенних інфузій слід витримати до досягнення препаратом кімнатної температури.

Вводити розчин для інфузій внутрішньовенно протягом 30 хвилин, використовуючи стерильний, апірогенний, слабо зв'язуючий білки, прохідний або розширюваний фільтр від 0,2 до 5 мікрон, що вбудований або приєднаний до інфузійної системи.

- Не вводити одночасно з іншими лікарськими засобами через один внутрішньовенний катетер.
- Препарат Пембролізумаб призначений тільки для одноразового використання. Весь невикористаний препарат, що залишився у флаконі або відходи, слід утилізувати згідно місцевих вимог.

#### ***Передозування.***

Немає інформації про передозування препарату Пембролізумаб. У разі передозування за станом пацієнтів слід ретельно спостерігати щодо появи симптомів побічних реакцій у разі необхідності призначити відповідне симптоматичне лікування.

#### ***Побічні реакції.***

##### Коротка характеристика профілю безпеки

Пембролізумаб найчастіше асоціюється з імунозалежними побічними реакціями. Більшість таких реакцій, включаючи тяжкі форми, зникали після відповідного лікування або відміни пембролізумабу (див. «Опис окремих побічних реакцій» нижче).

Оцінку безпеки пембролізумабу при застосуванні чотирьох варіантів дозування препарату (2 мг/кг 1 раз у 3 тижні, 200 мг 1 раз у 3 тижні або 10 мг/кг 1 раз на 2 або 3 тижні) проводили в клінічних дослідженнях за участю 2 953 пацієнтів із меланомою на пізній стадії або недрібноклітинним раком легень. У цій популяції пацієнтів найпоширенішими побічними реакціями (>10 %) при введенні пембролізумабу були втома (24 %), висип (19 %), свербіж (17 %), діарея (12 %), нудота (11 %) і артралгія (10 %). Більшість побічних реакцій були 1 або 2 ступеня тяжкості, найсерйозніші з них – імунозалежні реакції і тяжкі реакції, пов’язані з проведенням інфузії.

Табличний перелік побічних реакцій

Побічні реакції, що спостерігалися у клінічних дослідженнях та про які повідомлялося під час постмаркетингового застосування пембролізумабу, вказані у таблиці 2. Ці реакції представлені за класами систем органів і частотою. Частота визначена як: дуже часто ( $\geq 1/10$ ); часто (від  $\geq 1/100$  до  $< 1/10$ ); нечасто (від  $\geq 1/1000$  до  $< 1/100$ ); рідко (від  $\geq 1/10000$  до  $< 1/1000$ ); дуже рідко ( $< 1/10000$ ). У кожній групі частоти побічні реакції представлені в порядку зменшення серйозності.

Таблиця 2. Побічні реакції, які спостерігалися при лікуванні пембролізумабом

Порушення з боку системи крові та лімфатичної системи	
Часто	анемія
Нечасто	нейтропенія, лейкопенія, тромбоцитопенія, лімфопенія, еозинофілія
Рідко	імунона тромбоцитопенічна пурпура, гемолітична анемія
Порушення з боку імунної системи	
Часто	реакція, пов’язана з проведенням інфузії <sup>a</sup>
Порушення з боку ендокринної системи	
Часто	гіпертиреоз, гіпотиреоз <sup>b</sup>
Нечасто	гіпофізит <sup>c</sup> , недостатність кори надниркових залоз, тиреоїдит
Порушення з боку обміну речовин та харчування	
Часто	ослаблений апетит
Нечасто	цукровий діабет 1 типу <sup>d</sup> , гіпонатріємія, гіпокаліємія, гіпокальціємія
Порушення з боку психіки	
Нечасто	безсоння
Порушення з боку нервової системи	
Часто	головний біль, запаморочення, дисгевзія
Нечасто	епілепсія, летаргія, периферична нейропатія
Рідко	синдром Гієна–Барре, міастенічний синдром
Порушення з боку органів зору	
Часто	відчуття сухості в очах
Нечасто	увейт <sup>e</sup>
Порушення з боку серця	
Нечасто	міокардит
Порушення з боку судинної системи	
Нечасто	гіпертензія
Порушення з боку дихальної системи, органів грудної клітки та середостіння	

Часто	пневмоніт <sup>f</sup> , диспное, кашель
Порушення з боку травної системи	
Дуже часто	діарея, нудота
Часто	коліт <sup>g</sup> , блювання, біль в животі <sup>h</sup> , запор, сухість у роті
Нечасто	панкреатит <sup>i</sup>
Рідко	перфорація тонкого кишечника
Порушення з боку печінки та жовчовивідних шляхів	
Нечасто	гепатит <sup>j</sup>
Порушення з боку шкіри та підшкірної клітковини	
Дуже часто	висип <sup>k</sup> , свербіж <sup>l</sup>
Часто	тяжка форма шкірної реакції <sup>m</sup> , вітиліго <sup>n</sup> , сухість шкіри, еритема, екзема
Нечасто	лихеноїдний кератоз <sup>o</sup> , псоріаз, алопеція, дерматит, акнеформний дерматит, зміна кольору волосся, папули
Рідко	вузлова еритема, синдром Стівенса–Джонсона <sup>p</sup>
Дуже рідко	токсичний епідермальний некроліз <sup>p</sup>
Порушення з боку скелетно-м'язової системи і сполучної тканини	
Дуже часто	артралгія
Часто	міозит <sup>q</sup> , кістково-м'язовий біль <sup>r</sup> , біль в кінцівках, артрит <sup>s</sup>
Нечасто	теносиновіт <sup>t</sup>
Порушення з боку нирок і сечовивідних шляхів	
Нечасто	нефрит <sup>u</sup>
Ускладнення загального характеру і реакції в місці введення	
Дуже часто	підвищена стомлюваність
Часто	астенія, набряк <sup>v</sup> , пірексія, грипоподібне захворювання, озноб
Лабораторні та інструментальні дані	
Часто	підвищення рівня АЛТ, підвищення рівня АСТ, підвищення рівня лужної фосфатази в крові, підвищення рівня креатиніну в крові
Нечасто	підвищення рівня амілази, підвищення рівня білірубіну в крові, гіперкальціємія

Нижчезазначені терміни представляють групу пов'язаних реакцій, які описують швидше хворобу, ніж поодинокі явища.

- інфузійні реакції (гіперчутливість до ліків, анафілактична реакція, гіперчутливість і синдром викиду цитокінів)
- гіпотиреоз (мікседема)
- гіпофізит (гіпопітуїтаризм)
- цукровий діабет I типу (діабетичний кетоацидоз)
- увеїт (ірит і іридоцикліт)
- пневмоніт (інтерстиціальне захворювання легенів)
- коліт (мікроскопічний коліт і ентероколіт)
- біль в ділянці живота (шлунково-кишковий дискомфорт, біль у верхній частині живота і біль в нижній

частині живота)

i. панкреатит (аутоімунний панкреатит і гострий панкреатит)

j. гепатит (аутоімунний гепатит і медикаментозне ураження печінки)

k. висип (еритематозний висип, везикулярний висип, генералізований висип, макульозний висип, макуло-папульозний висип, папульозний висип, висип, що свербить, везикулярний висип і висип на статевих органах)

l. свербіж (кропив'янка, папульозна кропив'янка, генералізований свербіж і свербіж в ділянці геніталій)

m. тяжкі форми шкірних реакцій (ексфоліативний дерматит, мультиформна еритема, ексфоліативний висип, пемфігоїд, і  $\geq 3$  ступінь таких реакцій: свербіж, висип, генералізований висип і макуло-папульозний висип)

n. вітиліго (депігментація шкіри, гіпопігментація шкіри і гіпопігментація повік)

o. ліхеноїдний кератоз (лишай Вільсона і склерозуючий лишай)

p. летальні випадки були зареєстровані в клінічних дослідженнях або під час постмаркетингового спостереження

q. міозит (міалгія, міопатія, ревматична поліміалгія і рабдоміоліз)

r. кістково-м'язовий біль (кістково-м'язовий дискомфорт, біль у спині, м'язово-скелетна скутість, м'язово-скелетний біль у грудях і кривошия)

s. артрит ( набряк суглоба, поліартрит і суглобовий випіт)

t. тендосиновіт (тендиніт, синовіт і біль у сухожиллях)

u. нефрит (нефрит аутоімунний, тубулоінтерстиціальний нефрит і ниркова недостатність або гостра ниркова недостатність з ознаками нефриту)

v. набряки (периферичний набряк, генералізований набряк, гіперволемія, затримка рідини, набряк повік і набряк губ, набряк обличчя, локалізований набряк і періорбітальний набряк)

### Опис окремих побічних реакцій

Дані про нижчезазначені імунозалежні побічні реакції було отримано в клінічних дослідженнях за участю пацієнтів, яким застосовували препарат у трьох дозах (2 мг/кг 1 раз на 3 тижні або 10 мг/кг 1 раз на 2 або 3 тижні). Рекомендації щодо цих побічних реакцій описано в розділі «Особливості застосування».

### *Імунозалежні побічні реакції*

*Імунозалежний пневмоніт* виникав у 103 (3,5 %) пацієнтів, у т.ч. 2, 3, 4 та 5 ступеня у 40 (1,4%), 27 (0,9 %), 9 (0,3 %) і 4 (0,1 %) пацієнтів відповідно, які отримували пембролізумаб. Середній час до початку пневмоніту становив 3,1 місяця (у діапазоні від 2 днів до 19,3 місяця). Середня тривалість – 1,8 місяця (у діапазоні від 1 дня до 17,2+ місяця). Пневмоніт призводив до відміни пембролізумабу у 42 (1,4 %) пацієнтів. Пневмоніт виліковано у 61 пацієнта.

### *Імунозалежний коліт*

Коліт спостерігався у 51 (1,7%) пацієнта, у т.ч. 2, 3 та 4 ступеня у 11 (0,4 %), 32 (1,1 %) і 2 (<0,1 %) пацієнтів відповідно, які отримували пембролізумаб. Середній час до розвитку коліту становив 3,5 місяця (у діапазоні від 7 днів до 16,2 місяця). Середня тривалість – 1,4 місяця (у діапазоні від 1 дня до 8,7+ місяця). Коліт призвів до відміни пембролізумабу у 15 (0,5 %) пацієнтів. Коліт виліковано у 43 пацієнтів.

### *Імунозалежний гепатит*

Гепатит спостерігався у 19 (0,6%) пацієнтів, у т.ч. 2, 3 та 4 ступеня у 4 (0,1 %), 12 (0,4 %) і 2 (<0,1 %) пацієнтів відповідно, які отримували пембролізумаб. Середній час до початку гепатиту становив 1,3 місяця (у діапазоні від 8 днів до 21,4 місяця). Середня тривалість – 1,8 місяця (у діапазоні від 8 днів до 20,9+ місяця). Гепатит призвів до відміни пембролізумабу у 6 (0,2 %) пацієнтів. Гепатит виліковано у 15 пацієнтів.

### *Імунозалежний нефрит*

Нефрит спостерігався у 10 (0,3%) пацієнтів, у т.ч. 2, 3 та 4 ступеня у 3 (0,1%), 5 (0,2%) і 1 (<0,1%) пацієнта відповідно, які отримували пембролізумаб. Середній час до початку нефриту становив 5 місяців (у діапазоні від 12 днів до 12,8 місяця). Середня тривалість – 2,5 місяців (у діапазоні від 12 днів до 8,9+ місяця). Нефрит призвів до відміни пембролізумабу у 4 (0,1%) пацієнтів. Нефрит

вилікувано у 6 пацієнтів.

#### *Імунозалежна ендокринопатія*

Гіпофізит спостерігався у 18 (0,6 %) пацієнтів, у т.ч. 2, 3 та 4 ступеня у 6 (0,2 %), 9 (0,3 %) і 1 (<0,1 %) пацієнта відповідно, які отримували пембролізумаб. Середній час до початку гіпофізиту становив 4 місяці (у діапазоні від 1 дня до 11,9 місяця). Середня тривалість становила 4,7 місяця (у діапазоні від 8+ днів до 12,7+ місяця). Гіпофізит призвів до відміни пембролізумабу у 4 (0,1 %) пацієнтів. Гіпофізит вилікувано у 7 пацієнтів, у 2 пацієнтів – з ускладненнями хвороби.

Гіпертиреоз спостерігався у 108 (3,7 %) пацієнтів, у т.ч. 2 та 3 ступеня у 26 (0,9 %) і 4 (0,1 %) пацієнтів відповідно, які отримували пембролізумаб. Середній час до початку гіпертиреозу становив 1,4 місяця (у діапазоні від 1 дня до 21,9 місяця). Середня тривалість – 2 місяці (у діапазоні від 10 днів до 15+ місяців). Гіпертиреоз призвів до відміни пембролізумабу у 2 (<0,1 %) пацієнтів. Гіпертиреоз вилікувано у 82 (76 %) пацієнтів.

Гіпотиреоз спостерігався у 251 (8,5 %) пацієнтів, у т.ч. 2 та 3 ступеня у 182 (6,2 %) і 3 (0,1 %) пацієнтів відповідно, які отримували пембролізумаб. Середній час до виникнення гіпотиреозу становив 3,5 місяця (у діапазоні від 1 дня до 18,9 місяця). Середня тривалість не була досягнута (у діапазоні від 2 днів до 27,7+ місяця). Один (<0,1 %) пацієнт припинив прийом пембролізумабу з причини гіпотиреозу. Гіпотиреоз вилікувано у 49 (20 %) пацієнтів.

#### Імуногенність

У клінічних дослідженнях у пацієнтів, які отримували пембролізумаб у дозі 2 мг/кг 1 раз на 3 тижні, 200 мг 1 раз на 3 тижні або 10 мг/кг 1 раз на 2 або 3 тижні, 26 (2,0 %) із 1289 пацієнтів мали позитивний результат тесту на антитіла проти пембролізумабу, що з'явилися за час лікування. Не спостерігалось ознак зміни фармакокінетичного профілю або профілю безпеки при розвитку зв'язуючих антитіл проти пембролізумабу.

#### Звітність щодо побічних реакцій

Звітність щодо передбачуваних побічних реакцій після затвердження лікарського засобу важлива. Це дає змогу продовжити моніторинг співвідношення користь/ризик лікарського засобу. Медичних працівників просять повідомляти про будь-які передбачувані побічні реакції через національну систему звітності.

#### **Несумісність.**

Оскільки дослідження сумісності з іншими препаратами не проводилися, препарат Пембролізумаб не можна змішувати з іншими лікарськими засобами, за винятком вказаних у розділі «Спосіб застосування та дози».

#### **Термін придатності.**

##### Невідкритий флакон

2 роки.

##### Після приготування розчину для інфузій

З мікробіологічної точки зору, розведений препарат слід використати негайно та одноразово. Розведений розчин не можна заморожувати. Якщо розчин не використаний негайно, хімічна та фізична стабільність при використанні препарату Пембролізумаб була продемонстрована протягом 24 годин при температурі від 2 до 8 °С. Таке 24 годинне утримання може включати до 6 годин зберігання при кімнатній температурі (не вище 25 °С). При зберіганні у холодильнику перед застосуванням флакони і/або мішки 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.

#### **Категорія відпуску.**

За рецептом.

