ANEKS I

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

Niniejszy produkt leczniczy będzie dodatkowo monitorowany. Umożliwi to szybkie zidentyfikowanie nowych informacji o bezpieczeństwie. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane. Aby dowiedzieć się, jak zgłaszać działania niepożądane - patrz punkt 4.8.

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

KEYTRUDA 50 mg proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Jedna fiolka proszku zawiera 50 mg pembrolizumabu. Po rekonstytucji 1 ml koncentratu zawiera 25 mg pembrolizumabu. Pembrolizumab to humanizowane przeciwciało monoklonalne skierowane przeciwko receptorowi programowanej śmierci komórki 1 (ang. PD1, programmed cell death1) (izotyp IgG4/kappa ze stabilizującą modyfikacją sekwencji regionu Fc) wytwarzane metodą rekombinacji DNA w komórkach jajnika chomika chińskiego. Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji. Liofilizowany proszek barwy białej lub prawie białej.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 WSKAZANIA DO STOSOWANIA

Produkt leczniczy KEYTRUDA w monoterapii jest wskazany do stosowania w leczeniu zaawansowanego (nieoperacyjnego lub z przerzutami) czerniaka u osób dorosłych.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Leczenie powinno być rozpoczynane i kontrolowane przez lekarza specjalistę z doświadczeniem w stosowaniu leków przeciwnowotworowych.

Dawkowanie

Zalecana dawka produktu leczniczego KEYTRUDA to 2 mg/kg mc. podawana we wlewie dożylnym trwającym 30 minut co 3 tygodnie. Pacjentom powinno się podawać produkt leczniczy KEYTRUDA do momentu stwierdzenia progresji choroby lub wystąpienia niemożliwych do zaakceptowania objawów toksyczności. Obserwowano reakcje nietypowe (tzn. początkowe przemijające zwiększenie rozmiaru guza lub pojawienie się nowych małych zmian w ciągu pierwszych kilku miesięcy z następującą redukcją wielkości guza). Zaleca się, aby stabilni klinicznie pacjenci z cechami początkowej progresji choroby kontynuowali leczenie do momentu potwierdzenia progresji. *Opóźnienie podania dawki lub zakończenie leczenia (patrz również punkt 4.4)*

Tabela 1: Zalecenia dotyczące wstrzymania lub zakończenia leczenia produktem leczniczym KEYTRUDA

Działania niepożądane ochodzenia immunologicznego	**Stopień nasilenia**	**Modyfikacja leczenia**
Zapalenie płuc	Zapalenie płuc stopnia 2.	Wstrzymać*
	Zapalenie płuc stopnia 3. lub 4. lub nawracające stopnia 2.	Zakończyć
Zapalenie jelita grubego	Zapalenie jelita grubego stopnia 2. lub 3.	Wstrzymać*
	Zapalenie jelita grubego stopnia 4.	Zakończyć
Zapalenie nerek	Zapalenie nerek stopnia 2. ze stężeniami kreatyniny > 1,5 do 3 razy powyżej górnej granicy normy (GGN)	Wstrzymać*
	Zapalenie nerek stopnia ≥ 3. ze stężeniami kreatyniny > 3 razy powyżej GGN	Zakończyć
Zaburzenia endokrynologiczne	Objawowe zapalenie przysadki mózgowej Cukrzyca typu 1 z hiperglikemią stopnia > 3 (stężenia glukozy > 250 mg/dl lub > 13,9 mmol/l) lub z kwasicą ketonową Nadczynność tarczycy stopnia ≥ 3.	Wstrzymać* U pacjentów z zaburzeniami endokrynologicznymi stopnia 3. lub 4., które uległy poprawie do stopnia 2. lub niższego i są kontrolowane substytucją hormonalną, można rozważyć kontynuację stosowania pembrolizumabu po stopniowym zmniejszaniu dawek kortykosteroidów, jeśli to konieczne. W przeciwnym razie leczenie należy zakończyć. Niedoczynność tarczycy może być leczona substytucją hormonalną bez przerywania terapii.
Zapalenie wątroby	Zapalenie wątroby z aktywnością aminotransferazy asparaginianowej (AspAT) lub aminotransferazy alaninowej (AIAT) > 3 do 5 razy powyżej GGN lub stężeniem bilirubiny całkowitej > 1,5 do 3 razy powyżej GGN (stopień 2)	Wstrzymać*
	Zapalenie wątroby z aktywnością AspAT lub AIAT > 5 razy powyżej GGN lub stężeniem bilirubiny całkowitej > 3 razy powyżej GGN (stopień ≥ 3)	Zakończyć
	U pacjentów z przerzutami do wątroby z wyjściowym podwyższeniem aktywności AspAT lub AIAT stopnia 2., zapalenie wątroby ze wzrostem aktywności AspAT lub AIAT ≥ 50% trwającym ≥ 1 tydzień	Zakończyć
Reakcje związane z infuzją dożylną	Reakcje związane z infuzją dożylną stopnia 3. lub 4.	Zakończyć

Uwaga: stopnie toksyczności wg kryteriów Powszechnej Terminologii Zdarzeń Niepożądanych National Cancer Institute (ang. NCI-CTCAE, National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events), wersja 4.

*do momentu poprawy do stopnia 0-1.

Stosowanie produktu leczniczego KEYTRUDA należy zakończyć:

- W przypadku wystąpienia objawów toksyczności stopnia 4., za wyjątkiem zaburzeń endokrynologicznych, które mogą być kontrolowane substytucją hormonalną,
- Jeśli w ciągu 12 tygodni nie jest możliwe zmniejszenie dawek kortykosteroidów do dawki ≤ 10 mg prednizonu na dobę lub dawki równoważnej,
- Jeśli objawy toksyczności związane z leczeniem nie ulegają poprawie do stopnia 0-1. w ciągu 12 tygodni od podania ostatniej dawki produktu leczniczego KEYTRUDA,
- W razie wystąpienia po raz drugi epizodu toksyczności stopnia ≥ 3.

Pacjenci leczeni produktem leczniczym KEYTRUDA muszą otrzymać Kartę Ostrzeżeń dla pacjenta oraz zostać poinformowani o ryzyku związanym z leczeniem produktem leczniczym KEYTRUDA (patrz także Ulotka dla pacjenta).

Szczególne grupy pacjentów

Osoby w podeszłym wieku

Pomiędzy osobami w podeszłym wieku (≥ 65 lat) a osobami młodszymi (< 65 lat) nie obserwowano różnic w zakresie bezpieczeństwa stosowania lub skuteczności. W tej grupie pacjentów nie ma konieczności dostosowania dawki.

Zaburzenia czynności nerek

Nie ma konieczności dostosowania dawki leku u pacjentów z łagodnymi lub umiarkowanymi zaburzeniami czynności nerek. Nie prowadzono badań z zastosowaniem produktu leczniczego KEYTRUDA u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek (patrz punkt 5.2).

Zaburzenia czynności wątroby

Nie ma konieczności dostosowania dawki leku u pacjentów z łagodnymi zaburzeniami czynności wątroby. Nie prowadzono badań z zastosowaniem produktu leczniczego KEYTRUDA u pacjentów z umiarkowanymi lub ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby (patrz punkt 5.2).

Czerniak gałki ocznej

Dostępne są ograniczone dane dotyczące bezpieczeństwa stosowania i skuteczności produktu leczniczego KEYTRUDA u pacjentów z czerniakiem gałki ocznej (patrz punkt 5.1).

Dzieci i młodzież

Nie określono dotychczas bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności produktu leczniczego KEYTRUDA u dzieci i młodzieży w wieku poniżej 18 lat. Dane nie są dostępne.

Sposób podawania

Produkt leczniczy KEYTRUDA powinien być podawany we wlewie dożylnym w czasie 30 minut.

Instrukcja dotycząca rekonstytucji i rozcieńczania produktu leczniczego przed podaniem, patrz punkt 6.6.

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Działania niepożądane pochodzenia immunologicznego

Większość działań niepożądanych pochodzenia immunologicznego występujących podczas leczenia pembrolizumabem była odwracalna i ustępowała po przerwaniu leczenia pembrolizumabem, podaniu kortykosteroidów i (lub) zastosowaniu leczenia objawowego. Działania niepożądane pochodzenia immunologicznego występowały również po przyjęciu ostatniej dawki pembrolizumabu. W przypadku podejrzewania wystąpienia działania niepożądanego pochodzenia immunologicznego należy przeprowadzić dokładną ocenę w celu potwierdzenia jego etiologii lub wykluczenia innych przyczyn. Kierując się stopniem nasilenia działania niepożądanego należy wstrzymać podawanie pembrolizumabu i podać kortykosteroidy. Po uzyskaniu poprawy do stopnia ≤ 1 należy rozpocząć stopniowe zmniejszanie dawki kortykosteroidów i kontynuować je co najmniej przez 1 miesiąc. Opierając się na ograniczonych danych pochodzących z badań klinicznych u pacjentów z działaniami niepożądanymi pochodzenia immunologicznego, które nie mogły być kontrolowane kortykosteroidami, można rozważyć ogólnoustrojowe zastosowanie innych leków immunosupresyjnych. Do stosowania pembrolizumabu można powrócić w ciągu 12 tygodni od przyjęcia ostatniej dawki produktu leczniczego KEYTRUDA, jeśli nasilenie działania niepożądanego utrzymuje się w stopniu ≤ 1 a dawka kortykosteroidu została zmniejszona do ≤ 10 mg na dobę prednizonu lub dawki równoważnej. Stosowanie pembrolizumabu należy zakończyć w przypadku jakiegokolwiek działania niepożądanego pochodzenia immunologicznego stopnia 3., które nawraca oraz jakiegokolwiek działania niepożądanego pochodzenia immunologicznego stopnia 4., za wyjątkiem zaburzeń endokrynologicznych, które mogą być kontrolowane substytucją hormonalną (patrz punkty 4.2 i 4.8).

Zapalenie płuc pochodzenia immunologicznego

Zgłaszano występowanie zapalenia płuc, w tym przypadki śmiertelne, u pacjentów przyjmujących pembrolizumab (patrz punkt 4.8). Należy obserwować pacjentów w celu wykrycia objawów podmiotowych i przedmiotowych zapalenia płuc. W przypadku podejrzewania zapalenia płuc należy wykonać badanie radiologiczne płuc i wykluczyć inne przyczyny. W razie wystąpienia reakcji stopnia ≥ 2 należy podać kortykosteroidy (początkowa dawka prednizonu 1-2 mg/kg mc./dobę lub dawki równoważnej, ze stopniowym zmniejszaniem dawki); wstrzymać podawanie pembrolizumabu w przypadku zapalenia płuc stopnia 2. oraz odstawić lek na stałe w przypadku zapalenia płuc stopnia 3., stopnia 4. lub nawracającego w stopniu 2. (patrz punkt 4.2).

Zapalenie jelita grubego pochodzenia immunologicznego

Zgłaszano występowanie zapalenia jelita grubego u pacjentów przyjmujących pembrolizumab (patrz punkt 4.8). Należy obserwować pacjentów w celu wykrycia objawów podmiotowych i przedmiotowych zapalenia jelita grubego i wykluczyć inne przyczyny. W razie wystąpienia reakcji stopnia ≥ 2 należy podać kortykosteroidy (początkowa dawka prednizonu 1-2 mg/kg mc./dobę lub dawki równoważnej, ze stopniowym zmniejszaniem dawki); wstrzymać podawanie pembrolizumabu w przypadku zapalenia jelita grubego stopnia 2. lub stopnia 3. oraz odstawić lek na stałe w przypadku zapalenia jelita grubego stopnia 4. (patrz punkt 4.2). Należy uwzględnić istnienie ryzyka wystąpienia perforacji przewodu pokarmowego.

Zapalenie wątroby pochodzenia immunologicznego

Zgłaszano występowanie zapalenia wątroby u pacjentów przyjmujących pembrolizumab (patrz punkt 4.8). Należy obserwować pacjentów w celu wykrycia zmian parametrów czynności wątroby (na początku leczenia, okresowo podczas terapii i w razie wskazań klinicznych) i objawów zapalenia wątroby oraz wykluczyć inne przyczyny. Należy podać kortykosteroidy (dawka początkowa 0,51 mg/kg mc./dobę (stopień nasilenia 2) lub 12 mg/kg mc./dobę (stopień nasilenia ≥ 3) prednizonu lub dawki równoważnej, ze stopniowym zmniejszaniem dawki) oraz, kierując się stopniem podwyższenia aktywności enzymów wątrobowych, należy wstrzymać lub zakończyć stosowanie pembrolizumabu (patrz punkt 4.2).

Zapalenie nerek pochodzenia immunologicznego

Zgłaszano występowanie zapalenia nerek u pacjentów przyjmujących pembrolizumab (patrz punkt 4.8). Należy obserwować pacjentów w celu wykrycia zmian parametrów czynności nerek i wykluczyć inne przyczyny zaburzenia czynności nerek. W razie wystąpienia reakcji stopnia ≥ 2 należy podać kortykosteroidy (początkowa dawka prednizonu 1-2 mg/kg mc./dobę lub dawki równoważnej, ze stopniowym zmniejszaniem dawki) oraz, kierując się stopniem podwyższenia stężenia kreatyniny należy wstrzymać podawanie pembrolizumabu w przypadku zapalenia nerek stopnia 2., oraz zakończyć stosowanie leku na stałe w przypadku zapalenia nerek stopnia 3. lub stopnia 4. (patrz punkt 4.2).

Endokrynopatie pochodzenia immunologicznego

Podczas leczenia pembrolizumabem obserwowano występowanie ciężkich zaburzeń endokrynologicznych, włączając zapalenie przysadki mózgowej, cukrzycę typu 1, cukrzycową kwasicę ketonową, niedoczynność tarczycy i nadczynność tarczycy.

W przypadku wystąpienia endokrynopatii pochodzenia immunologicznego może być konieczne długotrwałe stosowanie substytucji hormonalnej.

Zgłaszano występowanie zapalenia przysadki u pacjentów przyjmujących pembrolizumab (patrz punkt 4.8). Należy obserwować pacjentów w celu wykrycia objawów podmiotowych i przedmiotowych zapalenia przysadki (w tym niedoczynności przysadki i wtórnej niedoczynności kory nadnerczy) i wykluczyć inne przyczyny. W celu leczenia wtórnej niedoczynności kory nadnerczy należy podać kortykosteroidy i inne rodzaje substytucji hormonalnej, w zależności od wskazań klinicznych, oraz wstrzymać stosowanie pembrolizumabu do momentu uzyskania kontroli za pomocą substytucji hormonalnej w razie objawowego zapalenia przysadki. Kontynuację stosowania pembrolizumabu można również rozważyć po stopniowym zmniejszaniu dawek kortykosteroidów, jeśli to konieczne (patrz punkt 4.2). W celu zapewnienia odpowiedniej substytucji hormonalnej należy monitorować czynność przysadki mózgowej i stężenia hormonów.

Zgłaszano występowanie cukrzycy typu 1, w tym cukrzycowej kwasicy ketonowej, u pacjentów przyjmujących pembrolizumab (patrz punkt 4.8). Należy obserwować pacjentów w celu wykrycia hiperglikemii lub innych objawów podmiotowych i przedmiotowych cukrzycy. W leczeniu cukrzycy typu 1 należy podać insulinę, w przypadku hiperglikemii stopnia 3. należy wstrzymać podawanie pembrolizumabu do czasu uzyskania kontroli metabolicznej (patrz punkt 4.2).

U pacjentów przyjmujących pembrolizumab obserwowano występowanie zaburzeń czynności tarczycy, w tym niedoczynności tarczycy, nadczynności tarczycy i zapalenia tarczycy; mogą one wystąpić w każdym momencie leczenia. Należy zatem obserwować pacjentów w celu wykrycia zmian parametrów czynności tarczycy (na początku leczenia, okresowo podczas terapii i w razie wskazań klinicznych) oraz objawów podmiotowych i przedmiotowych zaburzeń czynności tarczycy. Niedoczynność tarczycy może być leczona poprzez substytucję hormonalną, bez konieczności przerywania leczenia i stosowania kortykosteroidów. Nadczynność tarczycy może być leczona objawowo. Stosowanie pembrolizumabu należy wstrzymać w przypadku nadczynności tarczycy stopnia ≥ 3. do czasu regresji do stopnia ≤ 1. W przypadku pacjentów z nadczynnością tarczycy stopnia 3. lub 4., która uległa regresji do stopnia 2. lub niższego, po stopniowym zmniejszaniu dawek kortykosteroidów, można rozważyć kontynuowanie podawania pembrolizumabu, jeśli to konieczne (patrz punkty 4.2 i 4.8). W celu zapewnienia odpowiedniej substytucji hormonalnej należy monitorować czynność tarczycy i stężenia hormonów.

Inne działania niepożądane pochodzenia immunologicznego

U pacjentów przyjmujących pembrolizumab zgłaszano występowanie następujących dodatkowych, istotnych klinicznie działań niepożądanych pochodzenia immunologicznego: zapalenie błony naczyniowej oka, zapalenie stawów, zapalenie mięśni, zapalenie trzustki, ciężkie reakcje skórne, zespół Guillain-Barré, zespół miasteniczny, zapalenie nerwu wzrokowego, rabdomioliza, niedokrwistość hemolityczna oraz częściowe napady drgawkowe występujące u pacjentów z ogniskami zapalnymi w tkance mózgowej (patrz punkt 4.8). W zależności od stopnia nasilenia działania niepożądanego należy wstrzymać podawanie pembrolizumabu i zastosować kortykosteroidy. Do stosowania pembrolizumabu można powrócić w ciągu 12 tygodni od przyjęcia ostatniej dawki produktu leczniczego KEYTRUDA, jeśli nasilenie działania niepożądanego utrzymuje się w stopniu ≤ 1 a dawka kortykosteroidu została zmniejszona do ≤ 10 mg na dobę prednizonu lub dawki równoważnej. Stosowanie pembrolizumabu należy zakończyć w przypadku jakiegokolwiek działania niepożądanego pochodzenia immunologicznego stopnia 3., które nawraca oraz jakiegokolwiek działania niepożądanego pochodzenia immunologicznego stopnia 4. (patrz punkty 4.2 i 4.8).

Reakcje związane z infuzją dożylną

U pacjentów przyjmujących pembrolizumab zgłaszano występowanie ciężkich reakcji związanych z wlewem dożylnym (patrz punkt 4.8). W przypadku ciężkich reakcji związanych z infuzją dożylną należy przerwać infuzję i zakończyć stosowanie pembrolizumabu (patrz punkt 4.2). Pacjenci, u których wystąpią reakcje o nasileniu łagodnym lub umiarkowanym, mogą nadal otrzymywać pembrolizumab pod ścisłą obserwacją. Można rozważyć podanie premedykacji z zastosowaniem leków przeciwgorączkowych i antyhistaminowych.

Pacjenci wyłączeni z udziału w badaniach klinicznych

Z udziału w badaniach klinicznych wyłączeni byli następujący pacjenci: pacjenci z zakażeniem wirusem HIV, wirusem zapalenia wątroby typu B lub C; z aktywnym schorzeniem autoimmunologicznym; zapaleniami płuc w wywiadzie; ciężką nadwrażliwością na inne przeciwciała monoklonalne w wywiadzie; pacjenci otrzymujący leczenie immunosupresyjne; oraz pacjenci z wywiadem ciężkich działań niepożądanych pochodzenia immunologicznego związanych z leczeniem ipilimumabem, określanych jako wszelkie objawy toksyczności stopnia 4. lub stopnia 3. wymagające leczenia kortykosteroidami (w dawce ≥ 10 mg/dobę prednizonu lub dawki równoważnej) przez ponad 12 tygodni. Pacjenci z aktywnym zakażeniem byli wykluczeni z udziału w badaniach klinicznych i wymagane było wyleczenie zakażenia przed podaniem im pembrolizumabu. Pacjenci, u których aktywne zakażenie wystąpiło podczas leczenia pembrolizumabem otrzymywali odpowiednią terapię. Pacjenci z klinicznie istotnym wyjściowym zaburzeniem czynności nerek (stężenie kreatyniny > 1,5 x GGN) lub wątroby (stężenie bilirubiny > 1,5 x GGN, AspAT, AIAT > 2,5 x GGN przy nieobecności przerzutów w wątrobie) byli wyłączeni z udziału w badaniach klinicznych, zatem dane na temat pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek oraz pacjentów z umiarkowanymi lub ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby są ograniczone.

Po starannym rozważeniu ewentualnego zwiększonego ryzyka, pembrolizumab może być stosowany u tych pacjentów pod warunkiem odpowiedniego postępowania.

Karta Ostrzeżeń dla Pacjenta

Wszyscy lekarze przepisujący produkt leczniczy KEYTRUDA muszą zapoznać się z Informacjami dla lekarza i Wytycznymi postępowania. Lekarz musi przedyskutować z pacjentem ryzyko związane z leczeniem produktem leczniczym KEYTRUDA. Pacjent każdorazowo przy przepisaniu produktu leczniczego otrzyma Kartę Ostrzeżeń.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Nie przeprowadzono formalnych badań dotyczących interakcji farmakokinetycznych pembrolizumabu. Ze względu na fakt, że pembrolizumab jest usuwany z krążenia w wyniku katabolizmu, nie przewiduje się występowania interakcji metabolicznych z innymi lekami.

Należy unikać ogólnoustrojowego stosowania kortykosteroidów lub leków immunosupresyjnych przed rozpoczęciem podawania pembrolizumabu ze względu na możliwość ich wpływu na aktywność farmakodynamiczną i skuteczność pembrolizumabu. Jednakże układowo podawane kortykosteroidy lub inne leki immunosupresyjne mogą być stosowane po rozpoczęciu terapii pembrolizumabem w celu leczenia działań niepożądanych pochodzenia immunologicznego (patrz punkt 4.4).

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Brak danych dotyczących stosowania pembrolizumabu u kobiet w okresie ciąży. Nie przeprowadzono badań na zwierzętach dotyczących wpływu pembrolizumabu na reprodukcję; jednakże w mysim modelu ciąży wykazano, że blokowanie szlaku sygnałowego PD-L1 prowadzi do zaburzenia mechanizmów tolerancji płodu i zwiększonej częstości poronień (patrz punkt 5.3). Na podstawie mechanizmu działania leku wyniki te wskazują, że stosowanie pembrolizumabu w okresie ciąży stwarza ryzyko uszkodzenia płodu, w tym zwiększonej liczby poronień lub martwych urodzeń. Wiadomo, że ludzkie przeciwciała G4 (IgG4) przenikają przez barierę łożyskową, a pembrolizumab jest przeciwciałem podklasy IgG4; zatem pembrolizumab może przenikać od matki do rozwijającego się płodu. Nie należy stosować pembrolizumabu w okresie ciąży chyba, że stan kliniczny kobiety wymaga podawania pembrolizumabu.

Kobiety w wieku rozrodczym powinny stosować skuteczną metodę antykoncepcji w trakcie leczenia pembrolizumabem i co najmniej przez 4 miesiące po przyjęciu ostatniej dawki pembrolizumabu.

Karmienie piersią

Nie wiadomo czy pembrolizumab przenika do mleka ludzkiego. Ze względu na fakt, iż wiadomo, że przeciwciała mogą przenikać do mleka ludzkiego, nie można wykluczyć ryzyka dla noworodków/niemowląt. Należy podjąć decyzję, czy przerwać karmienie piersią czy przerwać podawanie pembrolizumabu biorąc pod uwagę korzyści z karmienia piersią dla dziecka i korzyści z leczenia pembrolizumabem dla matki.

Płodność

Nie ma dostępnych danych klinicznych dotyczących ewentualnego wpływu pembrolizumabu na płodność. Pomimo iż nie przeprowadzono badań dotyczących toksycznego wpływu pembrolizumabu na rozród i rozwój potomstwa, w trwających 1 miesiąc i 6 miesięcy badaniach toksyczności po podaniu wielokrotnym nie obserwowano istotnego wpływu produktu leczniczego na układ rozrodczy samców i samic małp (patrz punkt 5.3).

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwania maszyn

Pembrolizumab może wywierać niewielki wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwania maszyn. Zgłaszano występowanie zmęczenia u pacjentów przyjmujących pembrolizumab (patrz punkt 4.8).

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Stosowanie pembrolizumabu wiąże się najczęściej z występowaniem działań niepożądanych pochodzenia immunologicznego. Większość z nich, w tym reakcje o nasileniu ciężkim, ustępowały po zastosowaniu odpowiedniej terapii lub odstawieniu pembrolizumabu (patrz poniżej „Opis wybranych działań niepożądanych").

Profil bezpieczeństwa stosowania pembrolizumabu oceniano w ramach badań klinicznych w grupie 1567 pacjentów przyjmujących trzy różne dawki (2 mg/kg mc. co 3 tygodnie lub 10 mg/kg mc. co 2 lub 3 tygodnie). Do najczęściej występujących działań niepożądanych (> 10%) podczas stosowania pembrolizumabu w tej populacji pacjentów należały: zmęczenie (29%), wysypka (23%), świąd (22%), biegunka (15%), ból stawów (12%) i nudności (11%). Większość zgłaszanych działań niepożądanych miała nasilenie stopnia 1. lub 2. Do najcięższych działań niepożądanych należały działania niepożądane pochodzenia immunologicznego i ciężkie reakcje związane z infuzją dożylną (patrz punkt 4.4)

Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

W Tabeli 2 przedstawiono działania niepożądane zgłaszane u 1567 pacjentów z zaawansowanym czerniakiem leczonych pembrolizumabem w ramach badań klinicznych. Te działania niepożądane przedstawione są zgodnie z klasyfikacją układów i narządów oraz częstością występowania. Częstości występowania są określone następująco: bardzo często (≥ 1/10); często (≥ 1/100 do < 1/10); niezbyt często (≥ 1/1000 do < 1/100); rzadko (≥ 1/10 000 do < 1/1000); bardzo rzadko (< 1/10 000). W każdej grupie częstości występowania działania niepożądane przedstawiono w kolejności zmniejszającego się nasilenia.

Tabela 2: Działania niepożądane zgłaszane u pacjentów z zaawansowanym czerniakiem leczonych pembrolizumabem w ramach badań klinicznych

Zaburzenia krwi i układu chłonnego	
Często	niedokrwistość
Niezbyt często	trombocytopenia, neutropenia, limfopenia, leukopenia, eozynofilia
Rzadko	immunologiczna plamica małopłytkowa, niedokrwistość hemolityczna
Zaburzenia układu immunologicznego	
Często	reakcja związana z infuzją dożylną[a]
Zaburzenia endokrynologiczne	
Często	nadczynność tarczycy, niedoczynność tarczycy
Niezbyt często	zapalenie przysadki mózgowej[b], niedoczynność kory nadnerczy, zapalenie tarczycy
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	
Często	zmniejszenie łaknienia
Niezbyt często	cukrzyca typu 1[c], hipokaliemia, hiponatremia, hipokalcemia

Zaburzenia psychiczne	
Często	bezsenność
Zaburzenia układu nerwowego	
Często	bóle głowy, zaburzenia smaku, neuropatia obwodowa, zawroty głowy
Niezbyt często	epilepsja, letarg
Rzadko	zespół Guillain-Barré, zespół miasteniczny
Zaburzenia oka	
Często	suchość oczu
Niezbyt często	zapalenie błony naczyniowej oka[d]
Zaburzenia naczyniowe	
Niezbyt często	nadciśnienie tętnicze
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	
Często	zapalenie płuc[e], duszność, kaszel
Zaburzenia żołądka i jelit	
Bardzo często	biegunka, nudności
Często	zapalenie jelita grubego[f], wymioty, bóle brzucha[g], zaparcia, suchość w jamie ustnej
Niezbyt często	zapalenie trzustki[h]
Rzadko	perforacja jelita cienkiego
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	
Często	zapalenie wątroby[i]
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	
Bardzo często	wysypka[j], świąd[k], bielactwo[l]
Często	ciężkie reakcje skórne[m], wyprysk, rumień, suchość skóry, zmiana koloru włosów, łysienie
Niezbyt często	rogowacenie liszajowate[n], łuszczyca, wysypka trądzikopodobna, zapalenie skóry, grudki, rumień guzowaty
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	
Bardzo często	ból stawów
Często	zapalenie mięśni[o], bóle mięśniowo-szkieletowe[p], bóle kończyn, zapalenie stawów[q]
Niezbyt często	zapalenie pochewki ścięgna[r]
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	
Niezbyt często	zapalenie nerek[s]
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	
Bardzo często	zmęczenie
Często	obrzęk[t], astenia, gorączka, objawy grypopodobne, dreszcze
Badania diagnostyczne	
Często	zwiększenie aktywności aminotransferazy asparaginianowej, zwiększenie aktywności aminotransferazy alaninowej, zwiększenie stężenia bilirubiny we krwi, zwiększenie aktywności fosfatazy zasadowej we krwi
Niezbyt często	zwiększenie aktywności amylazy, zwiększenie stężenia kreatyniny we krwi, hiperkalcemia

*Terminy oznaczają grupę powiązanych zdarzeń opisujących raczej stan kliniczny niż pojedyncze zdarzenie.
a. reakcje związane z infuzją dożylną (nadwrażliwość na lek, reakcja anafilaktyczna, nadwrażliwość i zespół uwalniania cytokin)
b. zapalenie przysadki mózgowej (niedoczynność przysadki)
c. cukrzyca typu 1 (cukrzycowa kwasica ketonowa)
d. zapalenie błony naczyniowej oka (zapalenie tęczówki oraz zapalenie tęczówki i ciałka rzęskowego)
e. zapalenie płuc (śródmiąższowa choroba płuc)
f. zapalenie jelita grubego (mikroskopowe zapalenie jelita grubego oraz zapalenie jelita cienkiego i okrężnicy)
g. ból brzucha (dyskomfort w obrębie jamy brzusznej, ból w nadbrzuszu i ból w podbrzuszu)
h. zapalenie trzustki (autoimmunologiczne zapalenie trzustki)
i. zapalenie wątroby (autoimmunologiczne zapalenie wątroby)
j. wysypka (wysypka rumieniowa, wysypka okołomieszkowa, wysypka uogólniona, wysypka plamista, wysypka plamisto-grudkowa, wysypka grudkowa, swędząca wysypka, wysypka pęcherzykowa i wysypka w okolicy narządów płciowych)
k.świąd (pokrzywka, pokrzywka grudkowa, świąd uogólniony i świąd narządów płciowych)
l. bielactwo (odbarwienie skóry, hipopigmentacja skóry i hipopigmentacja powiek)
m. ciężkie reakcje skórne (złuszczające zapalenie skóry, rumień wielopostaciowy, wysypka złuszczająca, pemfigoid, zespół Stevensa-Johnsona oraz następujące reakcje stopnia ≥ 3.: świąd, wysypka, wysypka uogólniona i wysypka plamisto-grudkowa)
n. rogowacenie liszajowate (liszaj płaski i liszaj twardzinowy)
o. zapalenie mięśni (ból mięśni, miopatia, polimialgia reumatyczna i rabdomioliza)
p. bóle mięśniowo-szkieletowe (dolegliwości mięśniowo-kostne, ból pleców, sztywność mięśni i kości, bóle mięśniowo-kostne klatki piersiowej i kręcz szyi)
q. zapalenie stawów (obrzęk stawów, zapalenie wielostawowe i wysięk stawowy)
r. zapalenie pochewki ścięgna (zapalenie ścięgien, zapalenie błony maziowej i bóle ścięgien)
s. zapalenie nerek (autoimmunologiczne zapalenie nerek, cewkowo-śródmiąższowe zapalenie nerek i niewydolność nerek lub ostra niewydolność nerek z cechami zapalenia nerek)
t. obrzęki (obrzęk miejscowy, obrzęki obwodowe, obrzęk uogólniony, nadmierna ilość płynów w organizmie, zatrzymanie płynów w organizmie, obrzęk powiek i obrzęk warg, obrzęk twarzy, miejscowy obrzęk i obrzęk tkanki oczodołu)

Opis wybranych działań niepożądanych
Dane na temat wymienionych działań niepożądanych pochodzenia immunologicznego pochodzą od pacjentów, którzy otrzymywali pembrolizumab w trzech wielkościach dawek (2 mg/kg mc. co 3 tygodnie lub 10 mg/kg mc. co 2 lub 3 tygodnie) w ramach badań klinicznych (patrz punkt 5.1). W punkcie 4.4 przedstawiono zalecenia postępowania w odniesieniu do tych działań niepożądanych. *Działania niepożądane pochodzenia immunologicznego (patrz punkt 4.4)*

Zapalenie płuc pochodzenia immunologicznego
Zapalenie płuc wystąpiło u 32 (2,0%) pacjentów, w tym 2 lub 3 stopień nasilenia stwierdzono odpowiednio u 13 (0,8%) i 6 (0,4%) pacjentów przyjmujących pembrolizumab. Mediana czasu do wystąpienia zapalenia płuc wynosiła 4,3 miesiąca (zakres od 2 dni do 19,3 miesiąca). Mediana czasu trwania wynosiła 2,6 miesiąca (zakres od 2 dni do 15,1 miesiąca). Zapalenie płuc było przyczyną przerwania leczenia pembrolizumabem u 9 pacjentów (0,6%). Zapalenie płuc ustąpiło u 21 pacjentów. Stopień 1, 2 i 3 obserwowano odpowiednio u 8 (0,5%), 2 (0,1%) i 1 (0,1%) pacjenta.

Zapalenie jelita grubego pochodzenia immunologicznego
Zapalenie jelita grubego wystąpiło u 31 (2,0%) pacjentów, w tym 2, 3 lub 4 stopień nasilenia stwierdzono odpowiednio u 8 (0,5%), 18 (1,1%) i 2 (0,1%) pacjentów przyjmujących pembrolizumab. Mediana czasu do wystąpienia zapalenia jelita grubego wynosiła 3,4 miesiąca (zakres od 10 dni do 9,7 miesiąca). Mediana czasu trwania wynosiła 1,4 miesiąca (zakres od 1 dnia do 7,2 miesiąca). Zapalenie jelita grubego było przyczyną przerwania leczenia pembrolizumabem u 14 pacjentów (0,9%). Zapalenie jelita grubego ustąpiło u 27 pacjentów.

Zapalenie wątroby pochodzenia immunologicznego
Zapalenie wątroby wystąpiło u 16 (1,0%) pacjentów, w tym 2, 3 lub 4 stopień nasilenia stwierdzono odpowiednio u 2 (0,1%), 11 (0,7%) i 2 (0,1%) pacjentów przyjmujących pembrolizumab. Mediana czasu do wystąpienia zapalenia wątroby wynosiła 0,8 miesiąca (zakres od 1,1 tygodnia do 21,4 miesiąca). Mediana czasu trwania wynosiła 1,2 miesiąca (zakres od 1,1 tygodnia do 4,7 miesiąca). Zapalenie wątroby było przyczyną przerwania leczenia pembrolizumabem u 6 (0,4%) pacjentów. Zapalenie wątroby ustąpiło u 14 pacjentów.

Zapalenie nerek pochodzenia immunologicznego
Zapalenie nerek wystąpiło u 7 (0,4%) pacjentów, w tym 2, 3 lub 4 stopień nasilenia stwierdzono odpowiednio u 3 (0,2%), 3 (0,2%) i 1 (0,1%) pacjentów przyjmujących pembrolizumab. Mediana czasu do wystąpienia zapalenia nerek wynosiła 5,1 miesiąca (zakres od 1,7 tygodnia do 12,8 miesiąca). Mediana czasu trwania wynosiła 1,1 miesiąca (zakres od 3 dni do 3,3 miesiąca). Zapalenie nerek było przyczyną przerwania leczenia pembrolizumabem u 2 (0,1%) pacjentów. Zapalenie nerek ustąpiło u 4 pacjentów.

Endokrynopatie pochodzenia immunologicznego
Zapalenie przysadki mózgowej wystąpiło u 13 (0,8%) pacjentów, w tym 2, 3 lub 4 stopień nasilenia stwierdzono odpowiednio u 5 (0,3%), 5 (0,3%) i 1 (0,1%) pacjentów przyjmujących pembrolizumab. Mediana czasu do wystąpienia zapalenia przysadki mózgowej wynosiła 3,3 miesiąca (zakres od 1 dnia do 7,2 miesiąca). Mediana czasu trwania wynosiła 2,7 miesiąca (zakres od 1,7 tygodnia do 12,7 miesiąca). Zapalenie przysadki mózgowej było przyczyną przerwania leczenia pembrolizumabem u 4 (0,3%) pacjentów. Zapalenie przysadki mózgowej ustąpiło u 7 pacjentów, a u 4 ustąpiło z następstwami. Nadczynność tarczycy wystąpiła u 51 (3,3%) pacjentów, w tym 2 lub 3 stopień nasilenia stwierdzono odpowiednio u 9 (0,6%) i 2 (0,1%) pacjentów przyjmujących pembrolizumab. Mediana czasu do wystąpienia nadczynności tarczycy wynosiła 1,4 miesiąca (zakres od 1 dnia do 21,9 miesiąca). Mediana czasu trwania wynosiła 1,7 miesiąca (zakres od 1 dnia do 12,8 miesiąca). Nadczynność tarczycy była przyczyną przerwania leczenia pembrolizumabem u 2 (0,1%) pacjentów. Nadczynność tarczycy ustąpiła u 36 (71%) pacjentów. Niedoczynność tarczycy wystąpiła u 127 (8,1%) pacjentów, w tym 3 stopień nasilenia stwierdzono u 2 (0,1%) pacjentów przyjmujących pembrolizumab. Mediana czasu do wystąpienia niedoczynności tarczycy wynosiła 3,3 miesiąca (zakres od 5 dni do 18,9 miesiąca). Mediana czasu trwania wynosiła 5,4 miesiąca (zakres od 6 dni do 24,3 miesiąca). Żaden pacjent nie przerwał leczenia pembrolizumabem z powodu niedoczynności tarczycy. Niedoczynność tarczycy ustąpiła u 24 (19%) pacjentów.

Immunogenność
W badaniach klinicznych z udziałem 1529 pacjentów leczonych pembrolizumabem w dawce 2 mg/kg mc. co 3 tygodnie lub 10 mg/kg mc. co dwa lub trzy tygodnie u jednego (0,3%) z 376 pacjentów podlegających ocenie stwierdzono obecność związanych z leczeniem przeciwciał skierowanych przeciwko pembrolizumabowi. W tym pojedynczym przypadku stwierdzono właściwości neutralizujące wytworzonych przeciwciał przeciwko pembrolizumabowi. Nie obserwowano następstw klinicznych. W podgrupie 345 pacjentów otrzymujących pembrolizumab w dawce 2 mg/kg mc. co 3 tygodnie, u żadnego z 220 pacjentów podlegających ocenie nie wykazano obecności przeciwciał skierowanych przeciwko pembrolizumabowi.

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych
Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych, Al. Jerozolimskie 181C, PL-02 222 Warszawa, Tel.: + 48 22 49 21 301, Faks: + 48 22 49 21 309, e-mail: ndl@urpl.gov.pl.

4.9 Przedawkowanie
Nie ma informacji dotyczących przedawkowania pembrolizumabu. W przypadku przedawkowania, pacjentów należy ściśle obserwować w celu wykrycia podmiotowych i przedmiotowych objawów działań niepożądanych i zastosować odpowiednie leczenie objawowe.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne
Grupa farmakoterapeutyczna: leki przeciwnowotworowe, przeciwciała monoklonalne. Kod ATC: L01XC18

Mechanizm działania
Produkt leczniczy KEYTRUDA jest przeciwciałem, które wiąże się z receptorem programowanej śmierci komórki 1 (PD1) i blokuje jego interakcję z ligandami PDL1 i PDL2. Receptor PD1 jest negatywnym regulatorem aktywności limfocytów T, w stosunku do którego wykazano, że jest zaangażowany w kontrolowanie odpowiedzi immunologicznej limfocytów T. Produkt leczniczy KEYTRUDA wspomaga odpowiedź limfocytów T, w tym odpowiedź przeciwnowotworową, poprzez zahamowanie wiązania PD1 z PDL1 i PDL2, które ulegają ekspresji na komórkach prezentujących antygen i mogą ulegać ekspresji na komórkach nowotworowych oraz innych komórkach w mikrośrodowisku guza.

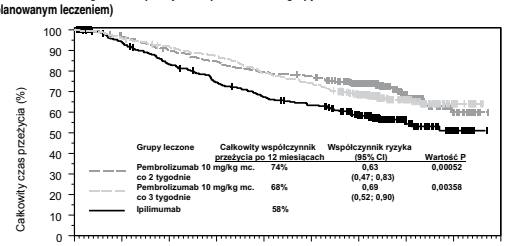
Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania
KEYNOTE-006: Badanie z grupą kontrolną prowadzone u pacjentów z czerniakiem nieleczonych wcześniej ipilimumabem
Bezpieczeństwo stosowania i skuteczność pembrolizumabu oceniano w badaniu KEYNOTE-006, wieloośrodkowym badaniu fazy III z grupą kontrolną dotyczącym leczenia zaawansowanego czerniaka u pacjentów, którzy nie byli wcześniej leczeni ipilimumabem. Pacjenci byli w sposób losowy przydzielani (1:1:1) do leczenia pembrolizumabem w dawce 10 mg/kg mc. co 2 tygodnie (n=279) lub co 3 tygodnie (n=277) lub ipilimumabem (n=278). Nie było wymagane, aby pacjenci z mutacją czerniaka BRAF V600E byli wcześniej leczeni inhibitorami BRAF. Pacjenci otrzymywali pembrolizumab do momentu wystąpienia progresji choroby lub niemożliwych do zaakceptowania objawów toksyczności. Pacjentom stabilnym klinicznie z cechami początkowej progresji choroby umożliwiono kontynuację leczenia do momentu potwierdzenia progresji choroby. Ocenę guza przeprowadzano po 12 tygodniach, następnie co 6 tygodni do tygodnia 48., a następnie co 12 tygodni. Spośród 834 pacjentów, 60% było płci męskiej, 44% było w wieku ≥ 65 lat (mediana wieku 62 lata [zakres 18-89]), a 98% było rasy białej. Sześćdziesiąt pięć procent pacjentów było w stadium choroby M1c, u 9% występowały w wywiadach przerzuty do mózgu, 66% nie była wcześniej leczona, a 34% przeszła jedną terapię. U 31% wynik oceny stanu sprawności w skali ECOG wyniósł 1, u 69% wynik oceny stanu sprawności w skali ECOG wyniósł 0, a u 32% stwierdzono zwiększenie aktywności LDH. Mutacje genu BRAF obecne były u 302 (36%) pacjentów. Wśród pacjentów z guzem posiadającym mutację BRAF, 139 (46%) było leczonych wcześniej inhibitorem BRAF. Pierwszorzędowymi punktami końcowymi oceny skuteczności były czas przeżycia wolny od progresji choroby [ang. PFS, Progression Free Survival, oceniany za pomocą zintegrowanego systemu oceny radiologicznej i onkologicznej (ang. IRO, Integrated Radiology and Oncology Assessment), zgodnie z kryteriami oceny odpowiedzi w guzach litych (ang. RECIST, Response Evaluation Criteria in Solid Tumors] wersja 1.1) i całkowity czas przeżycia (ang. OS, Overall Survival). Drugorzędowymi punktami końcowymi oceny skuteczności były: ogólna odpowiedź na leczenie (ang. ORR, Overall Response Rate) i czas trwania odpowiedzi. W Tabeli 3 podsumowano główne kryteria oceny skuteczności u pacjentów nieleczonych wcześniej ipilimumabem, a na rycinach 1 i 2 przedstawiono krzywe KaplanaMeiera dla OS i PFS.

Tabela 3: Odpowiedź na leczenie pembrolizumabem w dawce 10 mg/kg mc. podawanej co 2 lub 3 tygodnie u pacjentów z zaawansowanym czerniakiem nieleczonych wcześniej ipilimumabem w badaniu KEYNOTE-006*

Punkt końcowy	**Pembrolizumab w dawce 10 mg/kg mc. podawanej co 3 tygodnie n=277**	**Pembrolizumab w dawce 10 mg/kg mc. podawanej co 2 tygodnie n=279**	**Ipilimumab n=278**
Całkowity czas przeżycia (OS)			
Liczba (%) pacjentów, u których wystąpiło zdarzenie	92 (33%)	85 (30%)	112 (40%)
Współczynnik ryzyka* (95% CI)	0,69 (0,52; 0,90)	0,63 (0,47; 0,83)	---
Wartość P†	0,00358	0,00052	---
Mediana w miesiącach (95% CI)	Nie uzyskano (NA, NA)	Nie uzyskano (NA, NA)	Nie uzyskano (13, NA)
Czas przeżycia wolny od progresji choroby (PFS)			
Liczba (%) pacjentów, u których wystąpiło zdarzenie	157 (57%)	157 (56%)	188 (68%)
Współczynnik ryzyka* (95% CI)	0,58 (0,47; 0,72)	0,58 (0,46; 0,72)	---
Wartość P†	< 0,00001	< 0,00001	---
Mediana w miesiącach (95% CI)	4,1 (2,9; 6,9)	5,5 (3,4; 6,9)	2,8 (2,8; 2,9)
Najlepszy wskaźnik odpowiedzi ogółem			
Ogólna odpowiedź na leczenie (ORR) % (95% CI)	33% (27; 39)	34% (28; 40)	12% (8, 16)
Odpowiedź całkowita %	6%	5%	1%
Odpowiedź częściowa %	27%	29%	10%
Czas trwania odpowiedzi‡			
Mediana w miesiącach (zakres)	Nie uzyskano (1,4+; 8,1+)	8,3 (1,4+; 8,3)	Nie uzyskano (1,1+; 7,9+)
% trwających	97%	89%	88%

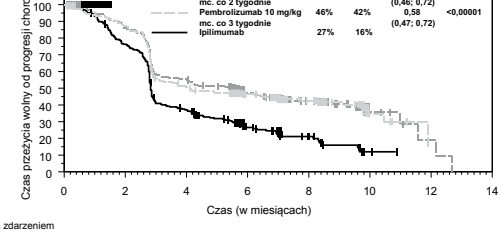
* Współczynnik ryzyka (pembrolizumab w porównaniu z ipilimumabem) na podstawie stratyfikowanego modelu proporcjonalnego ryzyka Coxa
† Na podstawie stratyfikowanego testu logarytmicznych rang (Log rank)
‡ Dotyczy pacjentów, u których uzyskano potwierdzoną odpowiedź całkowitą lub odpowiedź częściową jako najlepszy wskaźnik odpowiedzi ogółem
NA = niedostępne

Rycina 1: Krzywa Kaplana-Meiera całkowitego czasu przeżycia z podziałem na grupy leczone w badaniu KEYNOTE-006 (populacja wyodrębniona zgodnie z zaplanowanym leczeniem)



Liczba pacjentów zagrożonych zdarzeniem										
Pembrolizumab 10 mg/kg mc. co 2 tygodnie:	279	266	248	233	219	212	177	67	19	0
Pembrolizumab 10 mg/kg mc. co 3 tygodnie:	277	266	251	238	215	202	158	71	18	0
Ipilimumab:	278	242	212	188	169	157	117	51	17	0

Rycina 2: Krzywa Kaplana-Meiera czasu przeżycia wolnego od progresji choroby z podziałem na grupy leczone w badaniu KEYNOTE-006 (populacja wyodrębniona zgodnie z zaplanowanym leczeniem)



Liczba pacjentów zagrożonych zdarzeniem								
Pembrolizumab 10 mg/kg mc. co 2 tygodnie:	279	231	147	98	49	7	2	0
Pembrolizumab 10 mg/kg mc. co 3 tygodnie:	277	235	133	95	53	7	1	1
Ipilimumab:	278	186	88	42	18	2	0	0

KEYNOTE-002: Badanie kliniczne z grupą kontrolną prowadzone u pacjentów z czerniakiem, którzy byli wcześniej leczeni ipilimumabem
Bezpieczeństwo stosowania i skuteczność pembrolizumabu oceniano w wieloośrodkowym badaniu z grupą kontrolną (badanie KEYNOTE-002) prowadzonym u pacjentów z zaawansowanym czerniakiem, którzy byli wcześniej leczeni ipilimumabem oraz inhibitorem BRAF lub MEK w przypadku występowania mutacji BRAF V600. Pacjentów przydzielano w sposób losowy (1:1:1) do leczenia pembrolizumabem w dawce 2 (n=180) lub 10 mg/kg mc. (n=181) co 3 tygodnie lub chemioterapii (n=179 z zastosowaniem dakarbazyny, temozolomidu, karboplatyny, paklitakselu lub karboplatyny z paklitakselem). Z udziału w badaniu wykluczono pacjentów z chorobami autoimmunologicznymi lub leczonych immunosupresyjnie; z wywiadem

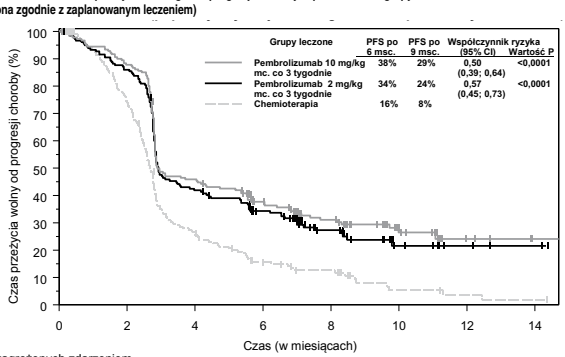
ciężkich lub zagrażających życiu działań niepożądanych pochodzenia immunologicznego na leczenie ipilimumabem, określanych jako wszelkie objawy toksyczności stopnia 4. lub objawy toksyczności stopnia 3. wymagające leczenia kortykosteroidami (> 10 mg/dobę prednizonu lub dawki równoważnej) przez ponad 12 tygodni; występującymi aktualnie działaniami niepożądanymi ≥ stopnia 2. związanymi z wcześniejszym stosowaniem ipilimumabu; z wywiadem ciężkiej nadwrażliwości na inne przeciwciała monoklonalne; z wywiadem zapaleń płuc lub śródmiąższowych nacieków zapalnych w obrębie płuc; zakażeniem wirusami HIV, HBV lub HCV i stanem sprawności ≥ 2 w skali ECOG. Pacjentów leczono pembrolizumabem do momentu stwierdzenia progresji choroby lub wystąpienia niemożliwych do zaakceptowania objawów toksyczności. Pacjentom stabilnym klinicznie z cechami początkowej progresji choroby umożliwiono kontynuowanie leczenia do momentu potwierdzenia progresji choroby. Ocenę guza przeprowadzano po 12 tygodniach, następnie co 6 tygodni do tygodnia 48., a następnie co 12 tygodni. Pacjenci poddawani chemioterapii, u których po pierwszej planowej ocenie zaawansowania choroby w ramach badania doszło do progresji choroby potwierdzonej na drodze niezależnej weryfikacji, mieli możliwość zmiany leczenia i otrzymywania pembrolizumabu w dawce 2 mg/kg mc. lub 10 mg/kg mc. co 3 tygodnie w ramach podwójnie zaślepionej próby. Spośród 540 pacjentów uczestniczących w badaniu, 61% było płci męskiej, 43% było w wieku ≥ 65 lat (mediana wieku 62 lata [zakres 15-89]) i 98% było rasy białej. Osiemdziesiąt dwa procent pacjentów było w stadium choroby M1c, 73% z nich przebyło co najmniej dwa, a 32% co najmniej trzy wcześniejsze terapie ogólnoustrojowego leczenia zaawansowanego czerniaka. Czterdzieści pięć procent pacjentów miało stan sprawności 1 w skali ECOG, u 40% stwierdzono podwyższoną aktywność LDH, a u 23% wykryto mutację genu BRAF w guzie. Pierwszorzędowym punktem końcowym oceny skuteczności był czas przeżycia wolny od progresji choroby (PFS) w ocenie IRO zgodnie z kryteriami RECIST, wersja 1.1 i całkowity czas przeżycia (OS). Drugorzędowymi punktami końcowymi były: ogólna odpowiedź na leczenie (ORR) i czas trwania odpowiedzi. W Tabeli 4 przedstawiono główne kryteria oceny skuteczności u pacjentów leczonych wcześniej ipilimumabem, a na rycinie 3 umieszczono krzywą Kaplana-Meiera czasu przeżycia wolnego od progresji choroby. W obydwu ramionach leczenia pembrolizumabem obserwowano lepsze wyniki w zakresie PFS w porównaniu z chemioterapią; nie stwierdzono różnic między dawkami pembrolizumabu. W czasie przeprowadzania analiz czasu przeżycia wolnego od progresji choroby dane dotyczące całkowitego czasu przeżycia nie były jeszcze w pełni opracowane. Nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic między pembrolizumabem a chemioterapią podczas wstępnej analizy całkowitego czasu przeżycia, która nie została skorygowana o potencjalnie zakłócający efekt zmiany leczenia. Spośród pacjentów przydzielonych losowo do grupy leczenia chemioterapią, 48% zmieniło leczenie i otrzymywało leczenie pembrolizumabem.

Tabela 4: Odpowiedź na leczenie pembrolizumabem w dawce 2 mg/kg mc. lub 10 mg/kg mc. podawanej co 3 tygodnie u pacjentów z czerniakiem nieoperacyjnym lub przerzutowym w badaniu KEYNOTE-002

Punkt końcowy	Pembrolizumab 2 mg/kg mc. co 3 tygodnie n=180	Pembrolizumab 10 mg/kg mc. co 3 tygodnie n=181	Chemioterapia n=179
Czas przeżycia wolny od progresji choroby (PFS)			
Liczba (%) pacjentów, u których wystąpiło zdarzenie	129 (72%)	126 (70%)	155 (87%)
Współczynnik ryzyka* (95% CI)	0,57 (0,45; 0,73)	0,50 (0,39; 0,64)	---
Wartość P†	< 0,0001	< 0,0001	---
Mediana w miesiącach (95% CI)	2,9 (2,8; 3,8)	2,9 (2,8; 4,7)	2,7 (2,5; 2,8)
Całkowity czas przeżycia (OS)			
Liczba (%) pacjentów, u których wystąpiło zdarzenie	73 (41%)	69 (38%)	78 (44%)
Współczynnik ryzyka* (95% CI)	0,88 (0,64; 1,22)	0,78 (0,56; 1,08)	---
Wartość P†	0,2294	0,0664	---
Najlepszy wskaźnik odpowiedzi			
Ogólna odpowiedź na leczenie (ORR) % (95% CI)	21% (15; 28)	25% (19; 32)	4% (2; 9)
Odpowiedź całkowita %	2%	3%	0%
Odpowiedź częściowa %	19%	23%	4%
Czas trwania odpowiedzi			
Mediana w miesiącach (zakres)	Nie uzyskano (1,4+; 11,5+)	Nie uzyskano (1,2+; 11,1+)	8,5 (1,6+; 9,5)
% trwających	87%	80%	63%

* Współczynnik ryzyka (pembrolizumab w porównaniu z chemioterapią) na podstawie stratyfikowanego modelu proporcjonalnego ryzyka Coxa
† Na podstawie stratyfikowanego testu logarytmicznych rang (Log rank)

Rycina 3: Krzywa Kaplana-Meiera czasu przeżycia wolnego od progresji choroby z podziałem na grupy leczone w badaniu KEYNOTE-002 (populacja wyodrębniona zgodnie z zaplanowanym leczeniem)



KEYNOTE-001: Badanie otwarte u pacjentów z czerniakiem wcześniej nieleczonych i leczonych ipilimumabem

Bezpieczeństwo stosowania i skuteczność pembrolizumabu u pacjentów z zaawansowanym czerniakiem oceniano w otwartym badaniu bez grupy kontrolnej, KEYNOTE001. Skuteczność pembrolizumabu była oceniana u 276 pacjentów z dwóch podgrup. W jednej podgrupie znajdowali się pacjenci wcześniej leczeni ipilimumabem (oraz inhibitorem BRAF lub MEK w przypadku występowania mutacji BRAF V600), a w drugiej - pacjenci, u których wcześniej nie stosowano ipilimumabu. Pacjentów przydzielano w sposób losowy do leczenia pembrolizumabem w dawce 2 mg/kg mc. co 3 tygodnie lub 10 mg/kg mc. co 3 tygodnie. Pacjentów leczono pembrolizumabem do momentu stwierdzenia progresji choroby lub wystąpienia niemożliwych do zaakceptowania objawów toksyczności. Pacjentom stabilnym klinicznie z cechami początkowej progresji choroby umożliwiono kontynuowanie leczenia do momentu potwierdzenia progresji choroby. Kryteria wykluczenia były podobne jak w badaniu KEYNOTE-002. Spośród 89 pacjentów otrzymujących pembrolizumab w dawce 2 mg/kg mc., którzy wcześniej byli leczeni ipilimumabem, 53% było płci męskiej, 33% było w wieku ≥ 65 lat (mediana wieku wynosiła 59 lat [zakres 18-88]). Wszyscy pacjenci poza dwiema osobami byli rasy białej. Osiemdziesiąt cztery procent pacjentów było w stadium choroby M1c, a 8% miało w wywiadach występowanie przerzutów do mózgu. Siedemdziesiąt procent pacjentów przebyło wcześniej co najmniej dwa, a 35% co najmniej trzy terapie ogólnoustrojowego leczenia zaawansowanego czerniaka. Mutacje BRAF stwierdzono u 13% populacji badanej. Wszyscy pacjenci z obecnością mutacji genu BRAF w guzie byli wcześniej leczeni inhibitorem BRAF. Spośród 51 pacjentów otrzymujących pembrolizumab w dawce 2 mg/kg mc., którzy nie byli wcześniej leczeni ipilimumabem, 63% było płci męskiej, 35% było w wieku ≥ 65 lat (mediana wieku wynosiła 60 lat [zakres 35-80]). Wszyscy pacjenci poza jedną osobą byli rasy białej. Sześćdziesiąt trzy procent pacjentów było w stadium choroby M1c, a 2% miało w wywiadach występowanie przerzutów do mózgu. Czterdzieści pięć procent pacjentów nie przyjmowało wcześniej leczenia z powodu zaawansowanego czerniaka. Mutacje BRAF stwierdzono u 20 (39%) pacjentów. Spośród pacjentów z obecnością mutacji genu BRAF w guzie, 10 (50%) było wcześniej leczonych inhibitorem BRAF. Pierwszorzędowym punktem końcowym oceny skuteczności była ogólna odpowiedź na leczenie (ORR) w niezależnej ocenie zgodnie z kryteriami RECIST 1.1. Drugorzędowymi punktami końcowymi oceny skuteczności były: wskaźnik kontroli choroby (ang. DCR, disease control rate [z uwzględnieniem odpowiedzi całkowitej, odpowiedzi częściowej i choroby stabilnej]), czas utrzymywania się odpowiedzi na leczenie, czas przeżycia wolny od progresji choroby (PFS) oraz całkowity czas przeżycia (OS). Odpowiedź na leczenie oceniana była w odstępach 12-tygodniowych. W Tabeli 5 przedstawiono główne kryteria oceny skuteczności u pacjentów wcześniej leczonych lub nieleczonych ipilimumabem, którzy otrzymywali pembrolizumab w zalecanych dawkach.

Tabela 5: Odpowiedź na leczenie pembrolizumabem w dawce 2 mg/kg mc. podawanej co 3 tygodnie u pacjentów z czerniakiem nieoperacyjnym lub przerzutowym w badaniu KEYNOTE-001

Punkt końcowy	Pembrolizumab w dawce 2 mg/kg mc. podawanej co 3 tygodnie u pacjentów wcześniej leczonych ipilimumabem n=89	Pembrolizumab w dawce 2 mg/kg mc. podawanej co 3 tygodnie u pacjentów wcześniej nieleczonych ipilimumabem n=51
Najlepszy wskaźnik odpowiedzi ogółem* z zastosowaniem IRO†		
Ogólna odpowiedź na leczenie (ORR) %, (95% CI)	25% (16; 35)	33 % (21; 48)
Odpowiedź całkowita	3%	10%
Odpowiedź częściowa	21%	24%
Wskaźnik kontroli choroby %‡	49%	49%
Czas utrzymywania się odpowiedzi na leczenie§		
Mediana w miesiącach (zakres)	Nie uzyskano (2,8+; 14,3+)	Nie uzyskano (1,6+; 13,8+)
% trwających	86%¶	82%#
Czas przeżycia wolny od progresji choroby (PFS)		
Mediana w miesiącach (95% CI)	4,9 (2,8; 8,3)	5,5 (2,8; 14,0)
Przeżycie wolne od progresji (PFS) po 6 miesiącach	43%	50%
Całkowity czas przeżycia (OS)		
Mediana w miesiącach (95% CI)	Nie uzyskano (11, niedostępny)	Nie uzyskano (14, niedostępny)
Przeżycie całkowite (OS) po 12 miesiącach	60%	72%

* Z uwzględnieniem pacjentów z niemierzalną chorobą na początku badania na podstawie niezależnej oceny radiologicznej
† IRO (Integrated Radiology and Oncologist Assessment) = zintegrowany system oceny radiologicznej i onkologicznej zgodnie z kryteriami RECIST 1.1
‡ Na podstawie najlepszej uzyskanej odpowiedzi: choroby stabilnej lub lepszego wyniku leczenia
§ Dotyczy pacjentów z wystąpieniem odpowiedzi potwierdzonej w niezależnej ocenie, rozpoczynając od daty, kiedy odpowiedź odnotowano po raz pierwszy; n=22 - pacjenci wcześniej leczeni ipilimumabem; n=17 - pacjenci wcześniej nieleczeni ipilimumabem
¶ Pacjenci, u których wystąpiła odpowiedź na leczenie byli obserwowani przez okres minimum 12 miesięcy od rozpoczęcia leczenia
# Pacjenci, u których wystąpiła odpowiedź na leczenie byli obserwowani przez okres minimum 15 miesięcy od rozpoczęcia leczenia

Wyniki uzyskane u pacjentów leczonych wcześniej ipilimumabem (n=84) i wcześniej nieleczonych ipilimumabem (n=52) otrzymujących pembrolizumab w dawce 10 mg/kg mc. co 3 tygodnie były porównywalne do obserwowanych u pacjentów, którzy otrzymywali pembrolizumab w dawce 2 mg/kg mc. co 3 tygodnie.

Analizy w podgrupach

Status mutacji BRAF

W badaniu KEYNOTE-002 przeprowadzono analizę w podgrupach pacjentów z typem dzikim genu BRAF (n=415; 77%) lub z mutacją genu BRAF leczonych wcześniej inhibitorem BRAF (n=125; 23%). Współczynniki ryzyka czasu przeżycia wolnego od progresji [wszyscy pacjenci otrzymujący pembrolizumab (2 mg/kg mc. lub 10 mg/kg mc. co 3 tygodnie) w porównaniu z chemioterapią] wynosiły 0,51 (95% CI: 0,41; 0,65) dla pacjentów z typem dzikim genu BRAF oraz 0,56 (95% CI: 0,37; 0,85) dla pacjentów z mutacją genu BRAF leczonych wcześniej inhibitorem BRAF. Współczynniki ryzyka czasu przeżycia wolnego od progresji choroby dla grupy leczonej pembrolizumabem w dawce 2 mg/kg mc. co 3 tygodnie w porównaniu z chemioterapią wynosiły 0,51 (95% CI: 0,39; 0,67) dla pacjentów z typem dzikim genu BRAF oraz 0,74 (95% CI: 0,46; 1,18) dla pacjentów z mutacją genu BRAF leczonych wcześniej inhibitorem BRAF. Współczynniki ryzyka całkowitego czasu przeżycia między grupą wszystkich pacjentów leczonych pembrolizumabem w porównaniu z grupą chemioterapii wynosiły 0,83 (95% CI: 0,60; 1,15) dla pacjentów z typem dzikim genu BRAF oraz 0,82 (95% CI: 0,47; 1,43) dla pacjentów z mutacją genu BRAF leczonych wcześniej inhibitorem BRAF. Współczynniki całkowitego czasu przeżycia dla grupy leczonej pembrolizumabem w dawce 2 mg/kg mc. co 3 tygodnie w porównaniu z chemioterapią wynosiły 0,80 (95% CI: 0,55; 1,18) dla pacjentów z typem dzikim genu BRAF oraz 1,03 (95% CI: 0,55; 1,91) dla pacjentów z mutacją genu BRAF leczonych wcześniej inhibitorem BRAF. Ogólna odpowiedź na leczenie dla wszystkich pacjentów otrzymujących pembrolizumab oraz pacjentów otrzymujących pembrolizumab w dawce 2 mg/kg mc. co 3 tygodnie w porównaniu z grupą chemioterapii wystąpiła u 27% i 25% w porównaniu z 6% dla pacjentów z typem dzikim genu BRAF oraz u 12% i 9% w porównaniu z 0% dla pacjentów z mutacją genu BRAF leczonych wcześniej inhibitorem BRAF. W badaniu KEYNOTE-006 przeprowadzono analizę w podgrupach pacjentów z typem dzikim genu BRAF (n=525; 63%), mutacją genu BRAF nieleczonych wcześniej inhibitorem BRAF (n=163; 20%) oraz mutacją genu BRAF leczonych wcześniej inhibitorem BRAF (n=139; 17%). Współczynniki ryzyka czasu przeżycia wolnego od progresji choroby [wszyscy pacjenci otrzymujący pembrolizumab (10 mg/kg mc. co 2 lub 3 tygodnie) w porównaniu z ipilimumabem] wynosiły 0,57 (95% CI: 0,45; 0,73) dla pacjentów z typem dzikim genu BRAF, 0,50 (95% CI: 0,32; 0,77) dla pacjentów z mutacją genu BRAF nieleczonych wcześniej inhibitorem BRAF oraz 0,73 (95% CI: 0,48; 1,11) dla pacjentów z mutacją genu BRAF leczonych wcześniej inhibitorem BRAF. Współczynniki ryzyka całkowitego czasu przeżycia dla wszystkich pacjentów otrzymujących pembrolizumab w porównaniu z ipilimumabem wynosiły 0,61 (95% CI: 0,46; 0,82) dla pacjentów z typem dzikim genu BRAF, 0,69 (95% CI: 0,33; 1,45) dla pacjentów z mutacją genu BRAF nieleczonych wcześniej inhibitorem BRAF oraz 0,75 (95% CI: 0,45; 1,26) dla pacjentów z mutacją genu BRAF leczonych wcześniej inhibitorem BRAF. Ogólna odpowiedź na leczenie dla wszystkich pacjentów otrzymujących pembrolizumab w porównaniu z grupą ipilimumabu wystąpiła u 34% w porównaniu z 13% dla pacjentów z typem dzikim genu BRAF, 41% w porównaniu z 13% dla pacjentów z mutacją genu BRAF nieleczonych wcześniej inhibitorem BRAF oraz 21% w porównaniu z 6% dla pacjentów z mutacją genu BRAF leczonych wcześniej inhibitorem BRAF.

Status PD-L1

W badaniu KEYNOTE-002 przeprowadzono analizę w podgrupach pacjentów z pozytywnym statusem PD L1 (punktacja w skali Allreda ≥ 2 wykazujących błonową ekspresję PD-L1 w ≥ 1% komórek guza) w porównaniu z pacjentami z negatywnym statusem PD L1 (punktacja w skali Allreda 0 lub 1). Ekspresję PD L1 oceniano retrospektywnie za pomocą eksperymentalnego testu immunochemicznego z zastosowaniem przeciwciał 22C3 anty-PD L1. Spośród pacjentów, u których możliwa była ocena ekspresji PD L1 (78%), u 69% (n=291) wynik był dodatni, a u 31% (n=130) wynik był ujemny. Współczynniki ryzyka czasu przeżycia wolnego od progresji choroby (dla wszystkich pacjentów leczonych pembrolizumabem [2 mg/kg mc. lub 10 mg/kg mc. co 3 tygodnie] w porównaniu z chemioterapią) wynosiły 0,52 (95% CI: 0,39; 0,68) dla pacjentów z pozytywnym statusem PD L1 i 0,60 (95% CI: 0,38; 0,94) dla pacjentów z negatywnym statusem PD L1. Współczynniki ryzyka czasu przeżycia wolnego od progresji choroby dla pembrolizumabu w dawce 2 mg/kg mc. co 3 tygodnie w porównaniu z chemioterapią wynosiły 0,54 (95% CI: 0,39; 0,75) dla pacjentów z pozytywnym statusem PD L1 oraz 0,89 (95% CI: 0,53; 1,50) dla pacjentów z negatywnym statusem PD L1. Współczynniki ryzyka całkowitego czasu przeżycia dla wszystkich pacjentów leczonych pembrolizumabem w porównaniu z chemioterapią wynosiły 0,82 (95% CI: 0,55; 1,23) dla pacjentów z pozytywnym statusem PD L1 oraz 0,77 (95% CI: 0,43; 1,37) dla pacjentów z negatywnym statusem PD L1. Współczynniki ryzyka czasu przeżycia całkowitego dla pacjentów otrzymujących pembrolizumab w dawce 2 mg/kg mc. co 3 tygodnie w porównaniu z chemioterapią wynosiły 0,93 (95% CI: 0,58; 1,49) dla pacjentów z pozytywnym statusem PD L1 oraz 1,19 (95% CI: 0,58; 2,46) dla pacjentów z negatywnym statusem PD L1. Ogólna odpowiedź na leczenie dla wszystkich pacjentów otrzymujących pembrolizumab oraz pacjentów otrzymujących pembrolizumab w dawce 2 mg/kg mc. co 3 tygodnie w porównaniu z grupą chemioterapii wystąpiła u 26% i 23% w porównaniu z 4% dla pacjentów z pozytywnym statusem PD L1 oraz 15% i 11% w porównaniu z 8% dla pacjentów z negatywnym statusem PD L1. W badaniu KEYNOTE-006 przeprowadzono analizę w podgrupach z pozytywnym statusem PD L1 (n=671; 80%) w porównaniu z pacjentami z negatywnym statusem PD L1 (n=150; 18%). Spośród pacjentów, u których możliwa była ocena ekspresji PD L1 (98%) 82% miało pozytywny status PD L1, a 18% miało status negatywny. Współczynniki ryzyka czasu przeżycia wolnego od progresji (wszyscy pacjenci otrzymujący pembrolizumab [10 mg/kg mc. co 2 lub co 3 tygodnie] w porównaniu z ipilimumabem) wynosiły 0,53 (95% CI: 0,43; 0,65) dla pacjentów z pozytywnym statusem PD L1 oraz 0,73 (95% CI: 0,47; 1,11) dla pacjentów z negatywnym statusem PD L1. Współczynniki ryzyka całkowitego czasu przeżycia pomiędzy grupą wszystkich pacjentów leczonych pembrolizumabem w porównaniu z grupą ipilimumabu wynosiły 0,56 (95% CI: 0,43; 0,73) dla pacjentów z pozytywnym statusem PD L1 oraz 0,95 (95% CI: 0,56; 1,62) dla pacjentów z negatywnym statusem PD L1. Ogólna odpowiedź na leczenie dla wszystkich pacjentów otrzymujących pembrolizumab w porównaniu z grupą ipilimumabu wystąpiła u 37% w porównaniu z 12% dla pacjentów z pozytywnym statusem PD L1 oraz u 18% w porównaniu z 11% dla pacjentów z negatywnym statusem PD L1.

Czerniak gałki ocznej

U 20 pacjentów z czerniakiem gałki ocznej włączonych do badania KEYNOTE-001 nie zgłoszono wystąpienia odpowiedzi obiektywnej; wystąpienie choroby stabilnej zgłoszono u 6 pacjentów.

Dzieci i młodzież

Europejska Agencja Leków wstrzymała obowiązek dołączania wyników badań produktu leczniczego pembrolizumab w jednej lub kilku podgrupach populacji dzieci i młodzieży w leczeniu wszystkich stanów chorobowych ujętych w kategorii nowotworów złośliwych (za wyjątkiem układu nerwowego, krwiotwórczego i limfatycznego) (stosowanie u dzieci i młodzieży, patrz punkt 4.2).

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Farmakokinetykę pembrolizumabu oceniano u 1622 pacjentów z nieoperacyjnym lub z przerzutami czerniakiem lub rakiem, którzy otrzymywali pembrolizumab w zakresie dawek 1 do 10 mg/kg mc. co 2 lub 3 tygodnie.

Wchłanianie

Pembrolizumab jest podawany dożylnie, wykazuje zatem całkowitą dostępność biologiczną bezpośrednio po podaniu.

Dystrybucja

Objętość dystrybucji pembrolizumabu w stanie stacjonarnym jest niewielka (~7 l; CV: 19%), co potwierdza występowanie ograniczonej pozanaczyniowej dystrybucji leku. Zgodnie z oczekiwaniami pembrolizumab, tak jak inne przeciwciała, nie wiąże się z białkami osocza w sposób swoisty.

Metabolizm

Pembrolizumab ulega katabolizmowi w sposób niespecyficzny; metabolizm leku nie przyczynia się do jego eliminacji.

Eliminacja

Ogólnoustrojowy klirens pembrolizumabu wynosi ~0,2 l/dobę (CV: 37%), a czas półtrwania w końcowej fazie eliminacji (t*) wynosi ~27 dni (CV: 38%).

Liniowość lub nieliniowość

Ekspozycja na pembrolizumab oceniana na podstawie stężeń maksymalnych (Cmax) lub pola powierzchni pod krzywą zmian stężenia leku w czasie (ang. AUC, Area Under the Curve) zwiększała się proporcjonalnie do dawki w zakresie skutecznych dawek leku. Stwierdzono, że podczas stosowania dawek wielokrotnych klirens pembrolizumabu jest niezależny od czasu, a jego kumulacja ogólnoustrojowa podczas podawania co 3 tygodnie wzrasta około 2,2 raza. Stężenie pembrolizumabu w stanie zbliżonym do stacjonarnego zostało osiągnięte po 19 tygodniach; średnia wartość C_{min} po 19 tygodniach wynosiła w przybliżeniu 26 µg/ml podczas stosowania dawki 2 mg/kg mc. co 3 tygodnie.

Szczególne grupy pacjentów

Wpływ różnych czynników na farmakokinetykę pembrolizumabu oceniano w populacyjnych analizach farmakokinetyki. Klirens pembrolizumabu wzrastał proporcjonalnie do masy ciała; wynikające z tego różnice w ekspozycji na lek są w odpowiedni sposób uwzględnione poprzez stosowanie leku w miligramach w przeliczeniu na kilogram masy ciała. Dla następujących czynników nie wykazano występowania istotnego klinicznie wpływu na klirens pembrolizumabu: wiek (w przedziale 15-94 lat), płeć, łagodne lub umiarkowane zaburzenie czynności nerek, łagodne zaburzenie czynności wątroby oraz masa guza. Ocena wpływu pochodzenia etnicznego pacjenta była niemożliwa ze względu na ograniczone dane dotyczące innych ras niż kaukaska.

Zaburzenia czynności nerek

Wpływ zaburzenia czynności nerek na klirens pembrolizumabu oceniano w populacyjnych analizach farmakokinetyki w grupie pacjentów z łagodnym lub umiarkowanym zaburzeniem czynności nerek w porównaniu z pacjentami z ich prawidłową czynnością. Porównanie pacjentów z łagodnym lub umiarkowanym zaburzeniem czynności nerek z pacjentami z ich prawidłową czynnością nie wykazało występowania istotnych klinicznie różnic dotyczących klirensu pembrolizumabu. Nie prowadzono badań pembrolizumabu z udziałem pacjentów z ciężkim zaburzeniem czynności nerek.

Zaburzenia czynności wątroby

Wpływ zaburzenia czynności wątroby na klirens pembrolizumabu oceniano w populacyjnych analizach farmakokinetyki w grupie pacjentów z łagodnym zaburzeniem czynności wątroby [zgodnie z kryteriami zaburzenia czynności wątroby amerykańskiego Narodowego Instytutu Raka (ang. NCI, National Cancer Institute)] w porównaniu z pacjentami z prawidłową jej czynnością. Porównanie pacjentów z łagodnym zaburzeniem czynności wątroby z pacjentami z jej prawidłową czynnością nie wykazało występowania istotnych klinicznie różnic dotyczących klirensu pembrolizumabu. Nie prowadzono badań pembrolizumabu z udziałem pacjentów z umiarkowanym lub ciężkim zaburzeniem czynności wątroby (patrz punkt 4.2).

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Bezpieczeństwo stosowania pembrolizumabu oceniano w trwających 1 miesiąc lub 6 miesięcy badaniach toksyczności po podaniu wielokrotnym

u makaków jawajskich, którym dożylnie podawano dawki wynoszące 6, 40 lub 200 mg/kg mc. raz na tydzień w badaniu trwającym 1 miesiąc oraz raz na dwa tygodnie w badaniu trwającym 6 miesięcy z następującym 4-miesięcznym okresem bez leczenia. Nie obserwowano objawów o znaczeniu toksykologicznym, a poziom bez obserwowanych działań niepożądanych (ang. NOAEL, No Observed Adverse Effect Level) w obydwu badaniach wynosił ≥ 200 mg/kg mc., co 19krotnie przewyższa poziom ekspozycji u ludzi podczas stosowania największej ocenianej klinicznie dawki (10 mg/kg mc.). Nie przeprowadzono badań dotyczących wpływu pembrolizumabu na zdolność reprodukcyjną u zwierząt. Uważa się, że szlak PD1/PDL1 jest zaangażowany w podtrzymywanie ciąży poprzez utrzymywanie tolerancji wobec płodu w czasie trwania ciąży. Wykazano, że zablokowanie szlaku sygnałowego PDL1 w mysim modelu ciąży prowadzi do zaburzenia mechanizmów tolerancji płodu i zwiększenia częstości poronień. Wyniki te wskazują, że stosowanie produktu leczniczego KEYTRUDA podczas ciąży stwarza potencjalne ryzyko uszkodzenia płodu, w tym zwiększonej ilości poronień lub martwych urodzeń. Nie przeprowadzano badań dotyczących wpływu pembrolizumabu na płodność. W badaniach toksykologicznych u małp trwających 1 miesiąc i 6 miesięcy po podaniu wielokrotnym nie obserwowano zauważalnego wpływu na męskie i żeńskie narządy rozrodcze. Wiele zwierząt w tych badaniach nie było dojrzałych płciowo.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

L-histydyna, L-histydyny chlorowodorek jednowodny, Sacharoza, Polisorbat 80

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie mieszać produktu leczniczego z innymi produktami leczniczymi, oprócz wymienionych w punkcie 6.6, ponieważ nie wykonywano badań dotyczących zgodności.

6.3 Okres ważności

Nieotwarta fiolka, 2 lata

Po rekonstytucji

Wykazano, że po rekonstytucji i rozcieńczeniu, produkt zachowuje trwałość pod względem chemicznym i fizycznym przez okres 24 godzin w temperaturze pokojowej (w 25˚C lub poniżej). Z mikrobiologicznego punktu widzenia produkt musi zostać zużyty natychmiast. Roztworu po rekonstytucji lub rozcieńczeniu nie należy zamrażać. Jeśli produkt nie zostanie niezwłocznie podany, za czas i warunki przechowywania odpowiedzialność ponosi użytkownik; lek nie może być przechowywany przez czas dłuższy niż 24 godziny. Dwudziestoczterogodzinny czas przechowywania może obejmować do 6 godzin w temperaturze pokojowej (w 25˚C lub poniżej); dalsze przechowywanie musi odbywać się w temperaturze 2˚C 8˚C. Jeśli produkt zostanie schłodzony w lodówce, należy pozostawić fiolki i (lub) worki do podawania dożylnego do momentu osiągnięcia temperatury pokojowej.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Przechowywać w lodówce (2˚C 8˚C). Warunki przechowywania produktu leczniczego po rekonstytucji lub rozcieńczeniu, patrz punkt 6.3.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Szklana fiolka (ze szkła typu 1) o pojemności 15 ml, zamknięta szarym bromobutylowym korkiem z aluminiowym uszczelnieniem i zamknięciem typu flip off w kolorze awokado, zawierająca 50 mg pembrolizumabu. Każde pudełko tekturowe zawiera jedną fiolkę.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania

Przygotowywanie i podawanie

- Przed rekonstytucją fiolkę z liofilizowanym proszkiem można przechowywać poza lodówką (w temperaturze 25˚C lub poniżej) maksymalnie przez 24 godziny.
- Zachowując zasady aseptyki dodać 2,3 ml wody do wstrzykiwań aby otrzymać roztwór produktu leczniczego KEYTRUDA 25 mg/ml (pH 5,2 5,8).
- Aby uniknąć pienienia strumień wody należy kierować na ścianę fiolki, a nie bezpośrednio na liofilizowany proszek.
- Powoli obracać fiolkę w celu ułatwienia rekonstytucji liofilizowanego proszku. W celu usunięcia pęcherzyków należy odczekać do 5 minut. Nie należy wstrząsać fiolki.
- Przed zastosowaniem produktów leczniczych podawanych drogą pozajelitową powinno się sprawdzić, czy nie zawierają nierozpuszczonych cząsteczek i czy nie są przebarwione. Produkt leczniczy KEYTRUDA po rekonstytucji jest przezroczystym lub lekko opalizującym, bezbarwnym lub bladożółtym roztworem. Jeśli fiolka zawiera widoczne cząstki, należy ją odrzucić.
- Pobrać odpowiednią ilość produktu leczniczego KEYTRUDA (maksymalnie 2 ml – 50 mg) i dodać do worka do wlewów zawierającego 0,9% roztwór chlorku sodu lub 5% roztwór glukozy w celu otrzymania rozcieńczonego roztworu o końcowym stężeniu w zakresie od 1 do 10 mg/ml. Wymieszać rozcieńczony roztwór delikatnie odwracając worek.
- Wykazano, że po rekonstytucji i rozcieńczeniu, w czasie stosowania produkt zachowuje trwałość pod względem chemicznym i fizycznym przez okres 24 godzin w temperaturze pokojowej (w 25˚C lub poniżej). Z mikrobiologicznego punktu widzenia produkt musi zostać zużyty natychmiast. Roztworu po rekonstytucji lub rozcieńczeniu nie należy zamrażać. Jeśli produkt nie zostanie niezwłocznie podany, za czas i warunki przechowywania odpowiedzialność ponosi użytkownik; lek nie może być przechowywany przez czas dłuższy niż 24 godziny. 24godzinny czas przechowywania może obejmować do 6 godzin w temperaturze pokojowej (w 25˚C lub poniżej); dalsze przechowywanie musi odbywać się w temperaturze 2˚C 8˚C. Jeśli produkt zostanie schłodzony w lodówce, należy pozostawić fiolki i (lub) worki do podawania dożylnego do momentu osiągnięcia temperatury pokojowej. Roztwór do wlewów należy podawać dożylnie w ciągu 30 minut używając sterylnego, niepirogennego wbudowanego lub dodatkowego filtra o średnicy porów 0,2-5 µm o małej zdolności wiązania białek.
- Nie podawać innych produktów leczniczych używając tego samego zestawu do wlewów dożylnych.
- Produkt leczniczy KEYTRUDA przeznaczony jest wyłącznie do jednorazowego użycia. Wszelkie niezużyte pozostałości produktu znajdujące się w fiolce należyusunąć.

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Merck Sharp & Dohme Limited
Hertford Road
Hoddesdon
Hertfordshire EN11 9BU
Wielka Brytania

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/15/1024/001

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 17 lipca 2015 r.

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

01/04/2016

Szczegółowe informacje o tym produkcie leczniczym są dostępne na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków (EMA) http://www.ema.europa.eu.

ANEKS II

A.WYTWÓRCA BIOLOGICZNEJ SUBSTANCJI CZYNNEJ ORAZ WYTWÓRCA ODPOWIEDZIALNY ZA ZWOLNIENIE SERII
B.WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA
C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE DOPUSZCZENIA DO OBROTU
D. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO STOSOWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO

A. WYTWÓRCA BIOLOGICZNEJ SUBSTANCJI CZYNNEJ ORAZ WYTWÓRCA ODPOWIEDZIALNY ZA ZWOLNIENIE SERII

Nazwa i adres wytwórcy biologicznej substancji czynnej
MedImmune, LLC Frederick Manufacturing Center (FMC)
633/636/660 Research Court Frederick
MD 21703-8619, USA

Nazwa i adres wytwórcy odpowiedzialnego za zwolnienie serii
Schering-Plough Labo NV
Industriepark 30, Heist-op-den-Berg
B-2220, Belgia

B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA

Produkt leczniczy wydawany na receptę do zastrzeżonego stosowania (patrz aneks I: Charakterystyka Produktu Leczniczego, punkt 4.2).

C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE DOPUSZCZENIA DO OBROTU

• Okresowy raport o bezpieczeństwie stosowania

Wymagania do przedłożenia okresowych raportów o bezpieczeństwie stosowania tego produktu są określone w wykazie unijnych dat referencyjnych (wykaz EURD), o którym mowa w art. 107c ust. 7 dyrektywy 2001/83/WE i jego kolejnych aktualizacjach ogłaszanych na europejskiej stronie internetowej dotyczącej leków.

Podmiot odpowiedzialny powinien przedłożyć pierwszy okresowy raport o bezpieczeństwie stosowania tego produktu w ciągu 6 miesięcy po dopuszczeniu do obrotu.

D. WARUNKI I OGRANICZENIA DOTYCZĄCE BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO STOSOWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO

• Plan zarządzania ryzykiem (ang. Risk Management Plan, RMP)

Podmiot odpowiedzialny podejmie wymagane działania i interwencje z zakresu nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii wyszczególnione w RMP, przedstawionym w module 1.8.2 dokumentacji do pozwolenia na dopuszczenie do obrotu, i wszelkich jego kolejnych aktualizacjach.

Uaktualniony RMP należy przedstawiać:

- na żądanie Europejskiej Agencji Leków;
- w razie zmiany systemu zarządzania ryzykiem, zwłaszcza w wyniku uzyskania nowych informacji, które mogą istotnie wpłynąć na stosunek ryzyka do korzyści, lub w wyniku uzyskania istotnych informacji, dotyczących bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego lub odnoszących się do minimalizacji ryzyka.

• Dodatkowe działania w celu minimalizacji ryzyka

Przed wprowadzeniem na rynek produktu leczniczego KEYTRUDA w każdym państwie członkowskim podmiot odpowiedzialny posiadający pozwolenie na dopuszczenie do obrotu musi uzgodnić treść i formę programu edukacyjnego, w tym środki przekazu, sposoby dystrybucji i wszelkie pozostałe aspekty programu, z właściwymi władzami krajowymi.

Program edukacyjny ma na celu zwiększenie świadomości dotyczącej możliwości wystąpienia:

- działań niepożądanych pochodzenia immunologicznego
- reakcji związanych z infuzją dożylną

związanych ze stosowaniem produktu leczniczego KEYTRUDA oraz przekazanie zasad postępowania w przypadku wystąpienia tych działań, a także umożliwienie pacjentom i (lub) ich opiekunom lepszego poznania objawów przedmiotowych lub podmiotowych, istotnych dla wczesnego rozpoznania/identyfikacji tych działań niepożądanych.

W każdym państwie członkowskim, w którym produkt leczniczy KEYTRUDA znajduje się w obrocie, podmiot odpowiedzialny powinien zapewnić wszystkim osobom należącym do fachowego personelu medycznego oraz pacjentom/opiekunom, którzy prawdopodobnie będą przepisywać i stosować produkt leczniczy KEYTRUDA, dostęp do następujących pakietów edukacyjnych:

- materiały edukacyjne dla lekarza
- materiały edukacyjne dla pacjenta

Materiały edukacyjne dla lekarza powinny zawierać:

- Charakterystykę Produktu Leczniczego
- Broszurę dla Fachowego Personelu Medycznego zawierającą Najczęściej Zadawane Pytania (ang. FAQ, Frequently Asked Question)

Broszura dla fachowego personelu medycznego zawierająca najczęściej zadawane pytania powinna zawierać następujące kluczowe elementy:

Lista ważnych działań niepożądanych pochodzenia immunologicznego (ang. irAR, Immune-related adverse reactions) i ich objawów, w tym środki ostrożności i leczenie, zgodnie z punktem 4.4 Charakterystyki produktu leczniczego (ChPL):

o Działania niepożądane pochodzenia immunologicznego (irAR)

- ☐ Zapalenie płuc
- ☐ Zapalenie jelita grubego
- ☐ Zapalenie wątroby
- ☐ Zapalenie nerek
- ☐ Ciężkie zaburzenia endokrynologiczne, w tym zapalenie przysadki mózgowej (w tym niedoczynność przysadki i wtórna niewydolność kory nadnerczy), cukrzyca typu 1, cukrzycowa kwasica ketonowa, niedoczynność tarczycy, nadczynność tarczycy i zapalenie tarczycy

o Inne działania niepożądane pochodzenia immunologicznego, w tym: zapalenie błony naczyniowej oka, zapalenie mięśni, zapalenie trzustki, ciężkie reakcje skórne, zespół Guillain-Barré

o Reakcje związane z infuzją dożylną

• Szczegółowe informacje dotyczące zmniejszenia zagrożeń bezpieczeństwa poprzez odpowiednie procedury monitorowania i postępowania
• Przypomnienie o przekazaniu Broszury Informacyjnej dla Pacjenta i Karty Ostrzeżeń dla Pacjenta

Materiały edukacyjne dla pacjenta powinny zawierać:

• Broszurę Informacyjną dla Pacjenta
• Kartę Ostrzeżeń dla Pacjenta

Broszura Informacyjna dla Pacjenta i Karta Ostrzeżeń dla Pacjenta powinny zawierać następujące kluczowe elementy:

• Opis głównych objawów przedmiotowych lub podmiotowych irAR z zaznaczeniem konieczności natychmiastowego poinformowania lekarza prowadzącego jeśli objawy wystąpią
• Wskazanie istotności braku prób samodzielnego leczenia jakichkolwiek objawów bez uprzedniej konsultacji z fachowym personelem medycznym
• Zwrócenie uwagi na konieczność noszenia Karty Ostrzeżeń dla Pacjenta przez cały czas, w celu udostępniania jej w czasie każdej wizyty u fachowego personelu medycznego innego niż lekarz, który przepisał lek (np. fachowy personel medyczny pogotowia ratunkowego).

Karta przypomina pacjentowi o głównych objawach, które należy natychmiast zgłaszać lekarzowi/pielęgniarce. Zawiera także miejsce do wpisania danych lekarza prowadzącego i ostrzeżenie dla innych lekarzy, że pacjent jest leczony produktem leczniczym KEYTRUDA.

• Zobowiązania do wypełnienia po wprowadzeniu do obrotu

Podmiot odpowiedzialny wykona, zgodnie z określonym harmonogramem, następujące czynności:

Opis	Termin
1. Badanie skuteczności po wprowadzeniu produktu do obrotu (ang. PAES, Post-authorisation efficacy study): Podmiot odpowiedzialny powinien przedstawić końcowy raport z badania P002: Badanie fazy II z randomizacją oceniające stosowanie leku MK-3475 w porównaniu z chemioterapią u pacjentów z zaawansowanym czerniakiem – Końcowy raport z badania	1 kwartał 2017
2. Badanie skuteczności po wprowadzeniu produktu do obrotu (PAES): Podmiot odpowiedzialny powinien przedstawić końcowy raport z badania P006: Wieloośrodkowe badanie fazy III z randomizacją i trzema ramionami, w tym grupą kontrolną, oceniające bezpieczeństwo stosowania i skuteczność dwóch schematów dawkowania leku MK-3475 w porównaniu z ipilimumabem u pacjentów z zaawansowanym czerniakiem – Końcowy raport z badania	1 kwartał 2017
3. Badanie skuteczności po wprowadzeniu produktu do obrotu (PAES): Z uwagi na ograniczone dane porównawcze pochodzące z analiz w podgrupach, korzyści ze stosowania pembrolizumabu w zalecanych dawkach są nadal niepewne w odniesieniu do pacjentów z mutacją genu BRAF V600 i brakiem ekspresji PD-L1. W celu potwierdzenia korzyści ze stosowania zalecanych dawek w tych podgrupach pacjentów podmiot odpowiedzialny powinien przedstawić zaktualizowane analizy badań P001 i P002: • Zaktualizowane dane dotyczące skuteczności w podgrupach z porównania dawki 2 i 10 mg/kg mc. podawanej co 3 tygodnie z analizy końcowej badania P002. • Dane dotyczące skuteczności w podgrupach z porównania dawki 2 i 10 mg/kg mc. podawanej co tygodnie z badania P001, przy zastosowaniu daty odcięcia 18.10.2014 dla części B2 i D badania P001 wg wysokości dawki.	1 kwartał 2017 3 kwartał 2015
4. Należy pogłębić wiedzę na temat wartości biomarkerów służących prognozowaniu skuteczności pembrolizumabu, a w szczególności: Chociaż status ekspresji PD-L1 posiada wartość predykcyjną dla odpowiedzi u pacjentów z zaawansowanym czerniakiem, trwałe odpowiedzi obserwowano u pacjentów z negatywnym statusem PD-L1. W badaniach immunohistochemicznych (ang. IHC, Immunohistochemistry) (np. PD-L2, sygnatury RNA, etc.) należy poszukiwać dodatkowych biomarkerów, innych niż status ekspresji PD-L1, pozwalających na prognozowanie skuteczności pembrolizumabu oraz zdobywać informacje dotyczące profilu ekspresji PD-L1 uzyskane w trwających badaniach nad czerniakiem (P001, P002 i P006): • Porównanie pomiędzy barwieniem immunohistochemicznym (IHC) w kierunku PD-L1 w preparatach archiwalnych w porównaniu z nowymi • Porównanie barwienia IHC w kierunku PD-L1 pomiędzy tkanką guza przed i po leczeniu • Dane dotyczące sygnatur ekspresji RNA metodą Nanostring • Barwienie IHC w kierunku PD-L2 • Dane dotyczące profilowania proteomicznego RNA w osoczu • Dane o profilowaniu komórek układu immunologicznego (krew obwodowa)	1 kwartał 2017

ANEKS III

OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ I ULOTKA DLA PACJENTA

A. **OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ**

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH

ZEWNĘTRZNE PUDEŁKO TEKTUROWE

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

KEYTRUDA 50 mg proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, pembrolizumab

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

Jedna fiolka proszku zawiera 50 mg pembrolizumabu. Po rekonstytucji, 1 ml koncentratu zawiera 25 mg pembrolizumabu.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Substancje pomocnicze: L-histydyna, L-histydyny chlorowodorek jednowodny, sacharoza, polisorbat 80.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, 1 fiolka

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Podanie dożylne. Wyłącznie do jednorazowego użycia. Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

8. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności (EXP)

Fiolki po rekonstytucji i (lub) worki z rozcieńczonym roztworem do infuzji dożylnych mogą być przechowywane przez łączny czas do 24 godzin w lodówce (2˚C 8˚C).

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Przechowywać w lodówce (2˚C - 8˚C).

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

Merck Sharp & Dohme Limited
Hertford Road, Hoddesdon
Hertfordshire EN11 9BU
Wielka Brytania

12. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/15/1024/001 (1 fiolka)

13. NUMER SERII

Nr serii (Lot)

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A

Zaakceptowano uzasadnienie braku informacji systemem Braille'a

MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA MAŁYCH OPAKOWANIACH BEZPOŚREDNICH

FIOLKA

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO I DROGA PODANIA

KEYTRUDA 50 mg proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji
pembrolizumab
Podanie dożylne
iv.

2. SPOSÓB PODAWANIA

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

4. NUMER SERII

Lot

5. ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA Z PODANIEM MASY, OBJĘTOŚCI LUB LICZBY JEDNOSTEK

6. INNE

B. ULOTKA DLA PACJENTA

Ulotka dołączona do opakowania: informacja dla pacjenta

KEYTRUDA 50 mg proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji
pembrolizumab

Niniejszy produkt leczniczy będzie dodatkowo monitorowany. Umożliwi to szybkie zidentyfikowanie nowych informacji o bezpieczeństwie. Użytkownik leku też może w tym pomóc, zgłaszając wszelkie działania niepożądane, które wystąpiły po zastosowaniu leku. Aby dowiedzieć się, jak zgłaszać działania niepożądane – patrz punkt 4.

Należy uważnie zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku, ponieważ zawiera ona informacje ważne dla pacjenta.

- Należy zachować tę ulotkę, aby w razie potrzeby móc ją ponownie przeczytać.
- Ważne jest, aby w trakcie leczenia zachować Kartę Ostrzeżeń.
- W razie jakichkolwiek wątpliwości należy zwrócić się do lekarza.
- Jeśli u pacjenta wystąpią jakiekolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w tej ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi. Patrz punkt 4.

Spis treści ulotki

1. Co to jest lek KEYTRUDA i w jakim celu się go stosuje
2. Informacje ważne przed przyjęciem leku KEYTRUDA
3. Jak przyjmować lek KEYTRUDA
4. Możliwe działania niepożądane
5. Jak przechowywać lek KEYTRUDA
6. Zawartość opakowania i inne informacje

1. Co to jest lek KEYTRUDA i w jakim celu się go stosuje

KEYTRUDA zawiera substancję czynną pembrolizumab, białko, które działa pomagając układowi immunologicznemu pacjenta w walce z rakiem.

Lek KEYTRUDA stosowany jest u osób dorosłych w leczeniu pewnego rodzaju raka skóry nazywanego czerniakiem, gdy doszło do jego rozsiewu lub nie

jest możliwe zastosowanie leczenia chirurgicznego.

2. Informacje ważne przed przyjęciem leku KEYTRUDA

Kiedy nie stosować leku KEYTRUDA:
- jeśli pacjent ma uczulenie na pembrolizumab lub którykolwiek z pozostałych składników tego leku (wymienionych w punkcie 6 „Zawartość opakowania i inne informacje"). W razie wątpliwości należy zwrócić się do lekarza.

Ostrzeżenia i środki ostrożności

Przed rozpoczęciem przyjmowania leku KEYTRUDA należy omówić to z lekarzem lub pielęgniarką.

Przed rozpoczęciem przyjmowania leku KEYTRUDA należy poinformować lekarza, jeśli u pacjenta:
- występuje choroba autoimmunologiczna (stan, w którym atakowane są własne komórki organizmu)
- występuje zapalenie płuc lub śródmiąższowe nacieki zapalne w płucach
- pacjent przyjmował wcześniej ipilimumab, inny lek stosowany w leczeniu czerniaka i u pacjenta wystąpiły poważne działania niepożądane związane z tym lekiem
- wystąpiła reakcja alergiczna na inne leczenie z zastosowaniem przeciwciał monoklonalnych
- występowało przewlekłe wirusowe zakażenie wątroby, w tym wirusowe zapalenie wątroby typu B (HBV) lub wirusowe zapalenie wątroby typu C (HCV)
- występuje zakażenie ludzkim wirusem upośledzenia odporności (HIV) lub zespół nabytego niedoboru odporności (AIDS)
- występuje uszkodzenie wątroby lub stan po przeszczepieniu wątroby
- występuje uszkodzenie nerek lub stan po przeszczepieniu nerki

Podczas przyjmowania leku KEYTRUDA u pacjenta mogą wystąpić poważne działania niepożądane.

Jeśli u pacjenta wystąpi którykolwiek z poniższych objawów, należy niezwłocznie poinformować o tym lekarza. Lekarz prowadzący może zlecić pacjentowi stosowanie innych leków w celu zapobiegania cięższym powikłaniom i zmniejszenia nasilenia występujących objawów. Lekarz prowadzący może wstrzymać podanie kolejnej dawki leku KEYTRUDA lub przerwać leczenie lekiem KEYTRUDA.
- zapalenie płuc: do objawów należą duszności, ból w klatce piersiowej lub kaszel
- zapalenie jelit: do objawów należą biegunka lub zwiększona ilość wypróżnień, występowanie czarnych, smolistych, kleistych stolców lub stolców z domieszką krwi lub śluzu, silny ból lub tkliwość brzucha, nudności, wymioty
- zapalenie wątroby: do objawów należą nudności lub wymioty, utrata apetytu, ból po prawej stronie brzucha, zażółcenie skóry lub białek oczu, ciemny mocz bądź większa niż zwykle skłonność do krwawień lub powstawania siniaków
- zapalenie nerek: do objawów należą zmiany ilości lub zabarwienia oddawanego moczu
- zapalenie gruczołów wydzielania wewnętrznego (zwłaszcza tarczycy, przysadki mózgowej i nadnerczy): do objawów należą przyspieszone bicie serca, zmniejszenie masy ciała, nadmierna potliwość, zwiększenie masy ciała, wypadanie włosów, uczucie zimna, zaparcia, obniżenie barwy głosu, bóle mięśni, zawroty głowy lub omdlenia, uporczywe lub nietypowe bóle głowy
- cukrzyca typu 1: do objawów należą większe niż zwykle uczucie głodu lub pragnienia, konieczność częstszego oddawania moczu lub zmniejszenie masy ciała
- zapalenie oczu: do objawów należą zaburzenia widzenia
- zapalenie mięśni: do objawów należą ból mięśni lub osłabienie
- zapalenie trzustki: do objawów należą ból brzucha, nudności i wymioty
- zapalenie skóry: do objawów należy wysypka
- reakcje związane z infuzją: do objawów należą duszność, świąd lub wysypka, zawroty głowy lub gorączka

Dzieci i młodzież

Lek KEYTRUDA nie powinien być stosowany u dzieci i młodzieży w wieku poniżej 18 lat.

KEYTRUDA a inne leki

Należy powiedzieć lekarzowi
- jeśli pacjent przyjmuje inne leki, które mogą osłabiać jego układ immunologiczny. Należą do nich na przykład kortykosteroidy, takie jak prednizon. Leki te mogą wpływać na działanie leku KEYTRUDA. Jednakże, gdy pacjent jest już leczony lekiem KEYTRUDA, lekarz może zalecić stosowanie kortykosteroidów w celu zmniejszenia działań niepożądanych, które może powodować lek KEYTRUDA.
- O wszystkich lekach przyjmowanych przez pacjenta obecnie lub ostatnio, a także o lekach, które pacjent planuje przyjmować.

Ciąża
- Kobiety w ciąży nie mogą stosować leku KEYTRUDA, o ile lekarz prowadzący w sposób szczególny nie zaleci takiego leczenia.
- Jeśli pacjentka jest w ciąży, przypuszcza że może być w ciąży lub gdy planuje mieć dziecko, powinna poinformować o tym lekarza.
- Lek KEYTRUDA może oddziaływać szkodliwie na nienarodzone dziecko lub prowadzić do jego śmierci.
- Kobiety w wieku rozrodczym powinny podczas przyjmowania leku KEYTRUDA oraz przez co najmniej 4 miesiące po przyjęciu ostatniej dawki leku stosować skuteczną metodę antykoncepcji.

Karmienie piersią
- Kobiety karmiące piersią powinny poinformować o tym lekarza.
- Nie wolno karmić piersią podczas przyjmowania leku KEYTRUDA.
- Nie wiadomo, czy lek KEYTRUDA przenika do mleka ludzkiego.

Prowadzenie pojazdów i obsługiwanie maszyn

Jeśli pacjent nie czuje się dobrze podczas przyjmowania leku KEYTRUDA, nie powinien prowadzić pojazdów ani obsługiwać maszyn. Uczucie zmęczenia lub osłabienie są bardzo częstymi działaniami niepożądanymi i występującymi podczas przyjmowania leku KEYTRUDA. Może mieć to wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwania maszyn.

3. Jak przyjmować lek KEYTRUDA

Lek KEYTRUDA będzie podawany pacjentowi w szpitalu lub w przychodni pod nadzorem doświadczonego lekarza.
- Lekarz prowadzący będzie stosować lek w postaci wlewu dożylnego (iv.) trwającego około 30 minut, podawanego pacjentowi co 3 tygodnie.
- Lekarz zadecyduje, ile dawek leku należy podać pacjentowi.

Jaką dawkę leku KEYTRUDA otrzyma pacjent?

Zalecana dawka to 2 mg pembrolizumabu na kilogram masy ciała pacjenta.

Jeśli pacjent nie zgłosi się na wizytę w celu przyjęcia dawki leku KEYTRUDA
- Należy niezwłocznie skontaktować się z lekarzem prowadzącym, aby uzgodnić datę kolejnej wizyty.
- Bardzo ważne jest, aby nie pominąć dawki tego leku.

Przerwanie stosowania leku KEYTRUDA

Przerwanie leczenia może spowodować ustąpienie efektów leczenia. Nie należy przerywać przyjmowania leku KEYTRUDA bez uzgodnienia tego z lekarzem prowadzącym. W razie jakichkolwiek dalszych wątpliwości związanych ze stosowaniem tego leku, należy zwrócić się do lekarza.

Informacje te znajdują się również w otrzymanej od lekarza Karcie Ostrzeżeń dla pacjenta. Ważne jest, aby zachować tą Kartę Ostrzeżeń i pokazać ją swojemu partnerowi lub opiekunom.

4. Możliwe działania niepożądane

Jak każdy lek, lek ten może powodować działania niepożądane, chociaż nie u każdego one wystąpią. Podczas przyjmowania leku KEYTRUDA u pacjenta mogą wystąpić ciężkie działania niepożądane. Patrz punkt 2. W badaniach klinicznych zgłaszano następujące działania niepożądane:

Bardzo często (mogą występować częściej niż u 1 osoby na 10)
- biegunka; nudności
- świąd; wysypka na skórze; plamiste odbarwienia skóry
- bóle stawów
- uczucie zmęczenia

Często (mogą występować nie częściej niż u 1 osoby na 10)
- zmniejszenie liczby krwinek czerwonych
- choroby gruczołu tarczowego; uderzenia gorąca
- utrata apetytu
- problemy ze snem
- ból głowy; zaburzenia odczuwania smaku; stan zapalny nerwów powodujący zdrętwienie, osłabienie, mrowienie lub piekący ból rąk i nóg; zawroty głowy
- zapalenie płuc; duszność; kaszel
- zapalenie jelit; suchość w jamie ustnej
- zapalenie wątroby
- suchość oka
- ból brzucha; zaparcia; wymioty
- uniesione zmiany rumieniowate, czasami z występowaniem pęcherzy; suchość skóry, świąd skóry; zmiana koloru włosów; wypadanie włosów
- ból mięśni, bolesność lub tkliwość mięśni; ból mięśni i kości; bóle rąk lub nóg; ból stawów z obrzękiem
- obrzęki; nietypowe zmęczenie lub osłabienie; dreszcze; objawy grypopodobne; gorączka
- zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych we krwi
- reakcja związana z infuzją leku

Niezbyt często (mogą występować nie częściej niż u 1 osoby na 100)
- zmniejszenie liczby płytek krwi (większa skłonność do powstawania siniaków lub krwawień); zmniejszenie liczby krwinek białych (neutrofile, limfocyty, leukocyty i eozynofile)
- zapalenie przysadki mózgowej, gruczołu zlokalizowanego u podstawy mózgu; zmniejszenie wydzielania hormonów produkowanych przez nadnercza; zapalenie tarczycy
- cukrzyca typu 1; zmniejszenie stężenia potasu, sodu i wapnia we krwi
- drgawki; brak energii
- zapalenie oczu; ból, podrażnienie, świąd lub zaczerwienienie oka; nadwrażliwość na światło; zaburzenia widzenia pod postacią widzenia plamek
- nietolerancja ciepła
- wysokie ciśnienie tętnicze krwi
- zapalenie trzustki
- powstawanie zgrubiałej, czasami łuszczącej się skóry; trądzikopodobne zmiany skórne; zapalenie skóry; małe guzki, guzki lub nierówności skóry; bolesne, czerwone guzki podskórne
- stan zapalny pochewek ścięgnistych
- zapalenie nerek
- zwiększenie aktywności amylazy, enzymu rozkładającego skrobię; nieprawidłowe wyniki badania czynności nerek; zwiększenie stężenia wapnia we krwi

Rzadko (mogą występować nie częściej niż u 1 osoby na 1000)
- odpowiedź zapalna skierowana przeciw płytkom krwi lub czerwonym krwinkom
- przemijające zapalenie nerwów powodujące ból, osłabienie i porażenie kończyn; stan, w którym mięśnie ulegają osłabieniu i męczliwości
- perforacja jelita cienkiego

Zgłaszanie działań niepożądanych

Jeśli wystąpią jakiekolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi. Działania niepożądane można zgłaszać bezpośrednio do Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych, Al. Jerozolimskie 181C, PL-02 222 Warszawa, Tel.: + 48 22 49 21 301, Faks: + 48 22 49 21 309, e-mail: ndl@urpl.gov.pl. Dzięki zgłaszaniu działań niepożądanych można będzie zgromadzić więcej informacji na temat bezpieczeństwa stosowania leku.

5. Jak przechowywać lek KEYTRUDA

Lek należy przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci. Nie stosować tego leku po upływie terminu ważności zamieszczonego na pudełku i etykiecie fiolki po „EXP". Termin ważności oznacza ostatni dzień podanego miesiąca. Przechowywać w lodówce (2˚C 8˚C). Wykazano, że po rekonstytucji i rozcieńczeniu, produkt zachowuje trwałość pod względem chemicznym i fizycznym przez 24 godziny w temperaturze pokojowej (w 25˚C lub poniżej). Z mikrobiologicznego punktu widzenia produkt musi zostać zużyty natychmiast. Roztworu po rekonstytucji lub rozcieńczeniu nie należy zamrażać. Jeśli produkt nie zostanie niezwłocznie podany, za czas i warunki przechowywania odpowiedzialność ponosi użytkownik; lek nie może być przechowywany przez czas dłuższy niż 24 godziny. 24godzinny czas przechowywania może obejmować do 6 godzin w temperaturze pokojowej (w 25˚C lub poniżej); dalsze przechowywanie musi odbywać się w temperaturze 2˚C 8˚C. Nie należy przechowywać niezużytej części roztworu do ponownego zastosowania. Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

6. Zawartość opakowania i inne informacje

Co zawiera lek KEYTRUDA

Substancją czynną leku jest pembrolizumab. Każda fiolka zawiera 50 mg pembrolizumabu. Po rekonstytucji, 1 ml koncentratu zawiera 25 mg pembrolizumabu. Pozostałe składniki to: L-histydyna, L-histydyny chlorowodorek jednowodny, sacharoza i polisorbat 80.

Jak wygląda lek KEYTRUDA i co zawiera opakowanie

KEYTRUDA jest liofilizowanym proszkiem o barwie białej lub prawie białej. Opakowanie leku zawiera jedną szklaną fiolkę.

Podmiot odpowiedzialny

Merck Sharp & Dohme Limited
Hertford Road
Hoddesdon
Hertfordshire EN11 9BU
Wielka Brytania

Wytwórca

Schering-Plough Labo NV
Industriepark 30
B-2220 Heist-op-den-Berg
Belgia

W celu uzyskania bardziej szczegółowych informacji należy zwrócić się do miejscowego przedstawiciela podmiotu odpowiedzialnego:

België/Belgique/Belgien
MSD Belgium BVBA/SPRL
Tél/Tel: 0800 38 693 (+32(0)27766211)
dpoc_belux@merck.com

България
Мерк Шарп и Доум България ЕООД
Тел.: +359 2 819 3737
info-msdbg@merck.com

Česká republika
Merck Sharp & Dohme s.r.o.
Tel: +420 233 010 111
dpoc_czechslovak@merck.com

Danmark
MSD Danmark ApS
Tlf: + 45 4482 4000
dkmail@merck.com

Deutschland
MSD SHARP & DOHME GMBH
Tel: 0800 673 673 673 (+49 (0) 89 4561 2612)
e-mail@msd.de

Eesti
Merck Sharp & Dohme OÜ
Tel.: +372 6144 200
msdeesti@merck.com

Ελλάδα
MSD Α.Φ.Β.Ε.Ε.
Τηλ: +30 210 98 97 300
dpoc_greece@merck.com

España
Merck Sharp & Dohme de España, S.A.
Tel: +34 91 321 06 00
msd_info@merck.com

France
MSD France
Tél: + 33 (0) 1 80 46 40 40

Hrvatska
Merck Sharp & Dohme d.o.o.
Tel: + 385 1 6611 333
croatia_info@merck.com

Ireland
Merck Sharp & Dohme Ireland (Human Health) Limited
Tel: +353 (0)1 2998700
medinfo_ireland@merck.com

Ísland
Vistor hf.
Sími: + 354 535 7000

Italia
MSD Italia S.r.l.
Tel: +39 06 361911
medicalinformation.it@merck.com

Κύπρος
Merck Sharp & Dohme Cyprus Limited
Τηλ.: 800 00 673 (+357 22866700)
cyprus_info@merck.com

Latvija
SIA Merck Sharp & Dohme Latvija
Tel: + 371 67364224
msd_lv@merck.com

Lietuva
UAB Merck Sharp & Dohme
Tel. + 370 5 278 02 47
msd_lietuva@merck.com

Luxembourg/Luxemburg
MSD Belgium BVBA/SPRL
Tél/Tel: +32(0)27766211
dpoc_belux@merck.com

Magyarország
MSD Pharma Hungary Kft.
Tel.: +36 1 888 5300
hungary_msd@merck.com

Malta
Merck Sharp & Dohme Cyprus Limited
Tel: 8007 4433 (+356 99917558)
malta_info@merck.com

Nederland
Merck Sharp & Dohme BV
Tel: 0800 9999000
(+31 23 5153153)
medicalinfo.nl@merck.com

Norge
MSD (Norge) AS
Tlf: +47 32 20 73 00
msdnorge@msd.no

Österreich
Merck Sharp & Dohme Ges.m.b.H.
Tel: +43 (0) 1 26 044
msd-medizin@merck.com

Polska
MSD Polska Sp. z o.o.
Tel: +48 22 549 51 00
msdpolska@merck.com

Portugal
Merck Sharp & Dohme, Lda
Tel: +351 21 4465700
clic@merck.com

România
Merck Sharp & Dohme Romania S.R.L.
Tel: +40 21 529 29 00
msdromania@merck.com

Slovenija
Merck Sharp & Dohme, inovativna zdravila d.o.o.
Tel: +386 1 5204 201
msd.slovenia@merck.com

Slovenská republika
Merck Sharp & Dohme, s. r. o.
Tel: +421 2 58282010
dpoc_czechslovak@merck.com

Suomi/Finland
MSD Finland Oy
Puh/Tel: +358 (0)9 804 650
info@msd.fi

Sverige
Merck Sharp & Dohme (Sweden) AB
Tel: +46 77 5700488
medicinskinfo@merck.com

United Kingdom
Merck Sharp & Dohme Limited
Tel: +44 (0) 1992 467272
medicalinformationuk@merck.com

Data ostatniej aktualizacji ulotki: 04/2016

Inne źródła informacji

Szczegółowe informacje o tym leku znajdują się na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków http://www.ema.europa.eu.

Informacje przeznaczone wyłącznie dla fachowego personelu medycznego:

Przygotowywanie i podawanie
- Przed rekonstytucją fiolkę z liofilizowanym proszkiem można przechowywać poza lodówką (w temperaturze 25˚C lub poniżej) maksymalnie przez 24 godziny.
- Zachowując zasady aseptyki dodać 2,3 ml wody do wstrzykiwań aby otrzymać roztwór produktu leczniczego KEYTRUDA 25 mg/ml (pH 5,2 5,8).
- Aby uniknąć pienienia strumień wody należy kierować na ściankę fiolki, a nie bezpośrednio na liofilizowany proszek.
- Powoli obracać fiolkę w celu ułatwienia rekonstytucji liofilizowanego proszku. W celu usunięcia pęcherzyków należy odczekać do 5 minut. Nie należy wstrząsać fiolki.
- Przed zastosowaniem produktów leczniczych podawanych drogą pozajelitową powinno się sprawdzić, czy nie zawierają nierozpuszczonych cząsteczek i czy nie są przebarwione. Produkt leczniczy KEYTRUDA po rekonstytucji jest przezroczystym lub lekko opalizującym, bezbarwnym lub bladożółtym roztworem. Jeśli fiolka zawiera widoczne cząstki, należy ją odrzucić.
- Pobrać odpowiednią ilość produktu leczniczego KEYTRUDA (maksymalnie 2 ml – 50 mg) i dodać do worka do wlewów zawierającego 0,9% roztwór chlorku sodu lub 5% roztwór glukozy w celu otrzymania rozcieńczonego roztworu o końcowym stężeniu w zakresie od 1 do 10 mg/ml. Wymieszać rozcieńczony roztwór delikatnie odwracając worek.
- Wykazano, że po rekonstytucji i rozcieńczeniu, w czasie stosowania produkt zachowuje trwałość pod względem chemicznym i fizycznym przez 24 godziny w temperaturze pokojowej (w 25˚C lub poniżej). Z mikrobiologicznego punktu widzenia produkt musi zostać zużyty natychmiast. Roztworu po rekonstytucji lub rozcieńczeniu nie należy zamrażać. Jeśli produkt nie zostanie niezwłocznie podany, za czas i warunki przechowywania odpowiedzialność ponosi użytkownik; lek nie może być przechowywany przez czas dłuższy niż 24 godziny. 24godzinny czas przechowywania może obejmować do 6 godzin w temperaturze pokojowej (w 25˚C lub poniżej); dalsze przechowywanie musi odbywać się w temperaturze 2˚C 8˚C. Jeśli produkt zostanie schłodzony w lodówce, należy pozostawić fiolki i (lub) worki do podawania dożylnego do momentu osiągnięcia temperatury pokojowej. Roztwór do wlewów należy podawać dożylnie w ciągu 30 minut używając sterylnego, niepirogennego wbudowanego lub dodatkowego filtra o średnicy porów 0,2-5 µm o małej zdolności wiązania białek.
- Nie podawać innych produktów leczniczych używając tego samego zestawu do wlewów dożylnych.
- Produkt leczniczy KEYTRUDA przeznaczony jest wyłącznie do jednorazowego użycia. Wszelkie niezużyte pozostałości produktu znajdujące się w fiolce należy usunąć.

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.