

I. MELLÉKLET
ALKALMAZÁSI ELŐÍRÁS

▼ Ez a gyógyszer fokozott felügyelet alatt áll, mely lehetővé teszi az új gyógyszerbiztonsági információk gyors azonosítását. Az egészségügyi szakembereket arra kérjük, hogy jelentsenek bármilyen feltételezett mellékhatást. A mellékhatások jelentésének módjáról a 4.8 pontban kaphatnak további tájékoztatást.

1. A GYÓGYSZER NEVE

KEYTRUDA 50 mg por oldatos infúzióhoz való koncentrátumhoz.

2. MINŐSÉGI ÉS MENNYISÉGI ÖSSZETÉTEL

50 mg pembrolizumab port tartalmaz injekciós üvegenként.

Feloldás után 1 ml koncentrátum 25 mg pembrolizumabot tartalmaz.

A pembrolizumab egy humanizált monoklonális programozott sejthalál receptor-1 (PD-1) gátló antitest (IgG4 kapa izotípus, az Fc régióban stabilizáló szekvencia módosulással), amit kínai hőrsög ovarium sejtekből rekombináns DNS technológiával állítanak elő.

A segédanyagok teljes listáját lásd a 6.1 pontban.

3. GYÓGYSZERFORMA

Por oldatos infúzióhoz való koncentrátumhoz.

Fehér vagy törtfehér színű, liofilizált por.

4. KLINIKAI JELLEMZŐK

4.1 Terápiás javallatok

A KEYTRUDA monoterápiában az előrehaladott (nem reszekábilis vagy metasztatikus) melanomában szenvedő felnőttek kezelésére javallott.

4.2 Adagolás és alkalmazás

A kezelést a daganatok kezelésében jártas szakorvosnak kell elkezdenie és felügyelnie.

Adagolás

A KEYTRUDA javasolt adagja 2 mg/ttkg 30 perc alatt intravénásan adva, minden 3. héten. A betegek KEYTRUDA-val történő kezelését progresszió észleléséig vagy elfogadhatatlan toxicitás jelentkezéséig szabad csak folytatni. Megfigyeltek atípusos válaszokat (azaz a tumor méretének kezdeti, átmeneti növekedését, illetve új laesiók megjelenését az első néhány hónapban, amelyet a tumor méretének csökkenése követ). Betegségük progressziójának megerősítéséig a kezelés folytatása javasolt azoknál a klinikailag stabil betegeknél, akiknél a betegség kezdeti progressziójára van bizonyíték.

A dózisok elhalasztása vagy a kezelés leállítása (lásd még 4.4 pont)

1. táblázat: Útmutató a KEYTRUDA-kezelés felfüggesztéséhez vagy leállításához

Immunrendszerrel összefüggő mellékhatások	Súlyosság mértéke	Kezelés módosítás
Pneumonitis	2. fokozatú pneumonitis	Felfüggesztés*
	3. vagy 4. fokozatú, vagy visszatérő 2. fokozatú pneumonitis	Végleges leállítás
Colitis	2. vagy 3. fokozatú colitis	Felfüggesztés*
	4. fokozatú colitis	Végleges leállítás
Nephritis	2. fokozatú nephritis, ahol a kreatininszint a normálérték felső határának (ULN) több mint 1,5-3-szorosa	Felfüggesztés*
	≥3. fokozatú nephritis, ahol a kreatininszint >3x ULN	Végleges leállítás
Endokrin betegségek	Szimptómás hypophysitis 1-es típusú diabetes >3. fokozatú hyperglykaemiával (glükóz >250 mg/dl vagy >13,9 mmol/l) vagy társult ketoacidosis. ≥3. fokozatú hyperthyreosis	Felfüggesztés* Azoknál a betegeknél, akiknél a 3. vagy a 4. fokozatú endocrinopathia 2. vagy ennél alacsonyabb fokozatúra javult, és hormonpótlással kontrollált, (amennyiben ez indokolt), fontolóra vehető a pembrolizumab-kezelés folytatása a kortikoszteroid adagjának fokozatos csökkentését követően, ha erre szükség van. Egyéb esetben a kezelést le kell állítani. A hypothyreosis kezelhető hormonpótló terápiával a kezelés megszakítása nélkül.
Hepatitis	Hepatitis, amelynek az aszpartát-aminotranszferáz- (AST) vagy alanin-aminotranszferáz- (ALT) szint >3-5x ULN, illetve az összbilirubinszint az >1,5-3x ULN (2. fokozat)	Felfüggesztés*
	Hepatitis, amelynek az AST- vagy ALT-szint >5x ULN vagy az összbilirubinszint az >3x ULN (≥3. fokozat)	Végleges leállítás
	Abban az esetben, ha legalább 1 hétig fennálló, kiindulási értékhez képest legalább 50%-os AST- vagy ALT-szint emelkedés jelentkezik olyan májmetasztázisos betegeknél, akik a kezelést az AST- vagy ALT-értékek 2. fokozatú emelkedése mellett kezdték.	Végleges leállítás

Immunrendszerrel összefüggő mellékhatások	Súlyosság mértéke	Kezelés módosítás
Infúzióval összefüggő reakciók	3. vagy 4. fokozatú, infúzióval összefüggő reakciók	Végleges leállítás

Megjegyzés: a toxicitási fokozatok megfelelnek a Nemzeti Rákkutató Intézet – nemkívánatos események általános terminológiai kritériumai 4. verziója [National Cancer Institute-Common Terminology Criteria for Adverse Events Version 4.0, NCI-CTCAE v.4] szerinti besorolásnak.

* a mellékhatások 0-1. fokozatúra javulásáig.

A KEYTRUDA-kezelést végleg abba kell hagyni:

- 4. fokozatú toxicitás miatt, kivéve a hormonpótlással kontrollált endokrin betegségeket
- Ha a kortikoszteroid napi adagja 12 héten belül nem csökkenthető legfeljebb 10 mg prednizonra vagy ezzel egyenértékű szerre
- Ha a kezeléssel összefüggő toxicitás nem mérséklődik 0-1. fokozatúra a KEYTRUDA utolsó adagját követően 12 héten belül
- Ha bármely, 3. vagy magasabb súlyossági fokozatú esemény másodszor is előfordul.

A KEYTRUDA-val kezelt betegeknek Betegkártyát kell adni, és tájékoztatni kell őket a KEYTRUDA kockázatairól (lásd még a Betegtájékoztatóban).

Különleges betegcsoportok

Időskorúak

Biztonságosság vagy hatásosság tekintetében összességében nem számoltak be az idős (≥ 65 év) és fiatalabb (< 65 év) betegek közötti különbségekről. Dózismódosítás nem szükséges ebben a betegcsoportban.

Vesekárosodás

Enyhe vagy közepesen súlyos vesekárosodásban szenvedő betegek esetében dózismódosítás nem szükséges. A KEYTRUDA-t nem vizsgálták súlyos vesekárosodásban szenvedő betegeknél (lásd 5.2 pont).

Májkárosodás

Enyhe májkárosodásban szenvedő betegek esetében dózismódosítás nem szükséges. A KEYTRUDA-t nem vizsgálták közepesen súlyos, illetve súlyos májkárosodásban szenvedő betegeknél (lásd 5.2 pont).

Ocularis melanoma

Korlátozott mennyiségű adat áll rendelkezésre a KEYTRUDA biztonságosságára és hatásosságára vonatkozóan ocularis melanomában szenvedő betegek esetében (lásd 5.1 pont).

Gyermekek

A KEYTRUDA biztonságosságát és hatásosságát 18 évesnél fiatalabb gyermekek esetében nem igazolták. Nincsenek rendelkezésre álló adatok.

Az alkalmazás módja

A KEYTRUDA-t intravénás infúzióban kell beadni 30 perc alatt.

A gyógyszer alkalmazás előtti feloldására és hígítására vonatkozó utasításokat lásd a 6.6 pontban.

4.3 Ellenjavallatok

A készítmény hatóanyagával vagy a 6.1 pontban felsorolt bármely segédanyagával szembeni túlérzékenység.

4.4 Különleges figyelmeztetések és az alkalmazással kapcsolatos óvintézkedések

Immunrendszerrel összefüggő mellékhatások

A pembrolizumab-kezelés alatt előforduló, az immunrendszerrel összefüggő mellékhatások többsége reverzibilis, és a pembrolizumab-kezelés megszakításával, illetve kortikoszteroidok alkalmazásával és/vagy szupportív ellátással kezelhető volt. Immunrendszerrel összefüggő mellékhatások előfordultak a pembrolizumab utolsó adagja után is.

A feltételezett, immunrendszerrel összefüggő mellékhatások esetén megfelelő értékelésre van szükség az etiológia igazolásához valamint az egyéb okok kizárásához. A mellékhatás súlyosságától függően a pembrolizumab adását fel kell függeszteni, és kortikoszteroidokat kell alkalmazni. Ha a beteg állapota 1. vagy ennél alacsonyabb fokozatúra javul, meg kell kezdeni a kortikoszteroid adagjának csökkentését, és azt legalább 1 hónapon keresztül folytatni kell. Az olyan betegekkel folytatott klinikai vizsgálatokból származó, korlátozott mennyiségű adat alapján, akiknél az immunrendszerrel összefüggő mellékhatásokat kortikoszteroidok alkalmazásával nem tudták kontrollálni, fontolóra vehető az egyéb szisztémás immunszuppresszánsok adása.

Újra kezdhető a pembrolizumab-kezelés a KEYTRUDA utolsó adagját követő 12 héten belül, ha a mellékhatás tartósan 1. vagy ennél alacsonyabb fokozatú marad, és a kortikoszteroid napi adagját legfeljebb 10 mg prednizonra vagy ezzel egyenértékű szerre csökkentették.

A pembrolizumab-kezelést végleg le kell állítani bármely 3. fokozatú, immunrendszerrel összefüggő mellékhatás újbóli előfordulása esetén, illetve bármely 4. fokozatú, immunrendszerrel összefüggő mellékhatásként jelentkező toxicitás esetén, kivéve a hormonpótlással kontrollált endokrin betegségeket (lásd 4.2 és 4.8 pont).

Immunrendszerrel összefüggő pneumonitis

Pembrolizumabot kapó betegeknél pneumonitist jelentettek, beleértve halálos kimenetelű eseteket is (lásd 4.8 pont). A betegeknél monitorozni kell a pneumonitisre utaló panaszokat és tüneteket. Pneumonitis gyanúja esetén radiológiai képalkotó vizsgálattal kell azt megerősíteni, valamint ki kell zárni az egyéb okokat. Kortikoszteroidokat kell alkalmazni 2. vagy ennél magasabb fokozatú eseményeknél (a kezdeti adag 1-2 mg/ttkg/nap prednizon vagy ezzel egyenértékű szer, amelyet később csökkenteni kell); a pembrolizumab adását fel kell függeszteni 2. fokozatú pneumonitis esetén, illetve végleg le kell állítani 3. fokozatú, 4. fokozatú, illetve visszatérő 2. fokozatú pneumonitis esetén (lásd 4.2 pont).

Immunrendszerrel összefüggő colitis

Pembrolizumabot kapó betegeknél colitist jelentettek (lásd 4.8 pont). A betegeknél monitorozni kell a colitisre utaló panaszokat és tüneteket, és ki kell zárni az egyéb okokat. Kortikoszteroidokat kell alkalmazni 2. vagy ennél magasabb fokozatú eseményeknél (a kezdeti adag 1-2 mg/ttkg/nap prednizon vagy ezzel egyenértékű szer, amelyet később csökkenteni kell); a pembrolizumab adását fel kell függeszteni 2. fokozatú vagy 3. fokozatú colitis esetén, illetve végleg le kell állítani a pembrolizumab-kezelést 4. fokozatú colitis esetén (lásd 4.2 pont). Figyelembe kell venni a gastrointestinalis perforatio potenciális kockázatát.

Immunrendszerrel összefüggő hepatitis

Pembrolizumabot kapó betegeknél hepatitist jelentettek (lásd 4.8 pont). A betegeknél monitorozni kell a májfunkció változásait (a kezelés kezdetekor, a kezelés alatt időszakosan és amikor az a klinikai vizsgálat alapján indokolt) és a hepatitis tüneteit, valamint ki kell zárni az egyéb okokat. Kortikoszteroidokat kell alkalmazni, a kezdő adag 0,5-1 mg/ttkg/nap (a 2. fokozatú eseményeknél) és 1-2 mg/ttkg/nap (a 3. vagy ennél magasabb fokozatú eseményeknél) prednizon vagy ezzel egyenértékű szer, amelyet később csökkenteni kell. Ezen kívül a májenzim-értékek emelkedése súlyosságának megfelelően fel kell függeszteni, illetve végleg le kell állítani a pembrolizumab adását (lásd 4.2 pont).

Immunrendszerrel összefüggő nephritis

Pembrolizumabot kapó betegeknél nephritist jelentettek (lásd 4.8 pont). A betegeknél monitorozni kell a vesefunkció változásait, valamint ki kell zárni a veseműködési zavar egyéb okait.

Kortikoszteroidokat kell alkalmazni 2. vagy ennél magasabb fokozatú eseményeknél (a kezdeti adag 1-2 mg/ ttkg/nap prednizon vagy ezzel egyenértékű szer, amelyet később csökkenteni kell), valamint a kreatininszint emelkedésétől függően a pembrolizumab adását fel kell függeszteni 2. fokozatú, illetve a pembrolizumab-kezelést véglegesen le kell állítani 3. fokozatú vagy 4. fokozatú nephritis esetén (lásd 4.2 pont).

Immunrendszerrel összefüggő endokrin betegségek

Súlyos endokrin betegségeket, beleértve hypophysitist, 1-es típusú diabetes mellitust, diabeteses ketoacidosist, hypothyrosist, és hyperthyreosist figyeltek meg a pembrolizumab-kezeléssel összefüggésben.

Hosszú távú hormonpótló-kezelésre lehet szükség immunrendszerrel összefüggő endokrin betegségek esetén.

Pembrolizumabot kapó betegeknél hypophysitist jelentettek (lásd 4.8 pont). A betegeknél monitorozni kell a hypophysitisre utaló panaszokat és tüneteket (beleértve a hypopituitarismust és a másodlagos mellékvese-elégtelenséget), valamint ki kell zárni az egyéb okokat. Kortikoszteroidokat kell alkalmazni a másodlagos mellékvese-elégtelenség kezelésére, illetve egyéb hormonpótlást kell alkalmazni, ha az klinikailag indokolt. Szimptomás hypophysitis esetén a pembrolizumab adását fel kell függeszteni, amíg az esemény hormonpótlással kontrollálhatóvá nem válik. A kortikoszteroid adagjának csökkentését követően fontolóra vehető a pembrolizumab-kezelés folytatása, amennyiben szükséges (lásd 4.2 pont). A megfelelő hormonpótlás biztosítása érdekében monitorozni kell az agyalapi mirigy funkciót és a hormonszinteket.

Pembrolizumabot kapó betegeknél 1-es típusú diabetes mellitust, beleértve diabeteses ketoacidosist jelentettek (lásd 4.8 pont). A betegeknél monitorozni kell a hyperglykaemiát és a diabéteszel összefüggő egyéb panaszokat és tüneteket. Inzulint kell alkalmazni az 1-es típusú diabetes kezelésére, valamint 3. fokozatú hyperglykaemia esetén az anyagcsere-egyensúly eléréséig a pembrolizumab adását fel kell függeszteni (lásd 4.2 pont).

Pembrolizumabot kapó betegeknél pajzsmirigy rendellenességeket (beleértve hypothyreosist, hyperthyreosist és thyreoiditist) jelentettek, amelyek a kezelés folyamán bármikor jelentkezhetnek; ezért a betegeknél monitorozni kell a pajzsmirigyműködést (a kezelés kezdetekor, a kezelés alatt időszakosan, és a klinikai értékelés alapján indokolt esetekben), valamint a pajzsmirigy rendellenesség okozta klinikai panaszokat és tüneteket. A hypothyreosis kezelhető hormonpótló terápiával a kezelés megszakítása, illetve kortikoszteroidok alkalmazása nélkül. A hyperthyreosis tünetileg kezelhető. A pembrolizumab-kezelést 3. vagy magasabb fokozatú hyperthyreosis esetén annak legfeljebb 1. fokozatúra történő javulásáig fel kell függeszteni. A 3. vagy 4. fokozatú hyperthyreosisban szenvedő betegek esetében, akiknek állapota 2. fokozatúra javult a kortikoszteroid adagjának csökkentését követően, fontolóra vehető a pembrolizumab-kezelés folytatása, amennyiben szükséges (lásd 4.2, 4.8 pont). A megfelelő hormonpótlás biztosítása érdekében monitorozni kell a pajzsmirigy funkciót és a hormonszinteket.

Egyéb, immunrendszerrel összefüggő mellékhatások

Az alábbi klinikailag jelentős, immunrendszerrel összefüggő mellékhatásokat is jelentették a pembrolizumabot kapó betegeknél: uveitis, arthritis, myositis, pancreatitis, súlyos bőrreakciók, Guillain-Barré szindróma, myastheniás szindróma, opticus neuritis, rhabdomyolysis, haemolyticus anaemia és parciális rohamok, amelyek egy olyan betegnél fordultak elő, akinél az agyi parenchimában gyulladt góc volt (lásd 4.8 pont).

A mellékhatás súlyosságától függően a pembrolizumab adását fel kell függeszteni, és kortikoszteroidokat kell alkalmazni.

Újra kezdhető a pembrolizumab-kezelés a KEYTRUDA utolsó adagját követő 12 héten belül, ha a mellékhatás tartósan 1. vagy ennél alacsonyabb fokozatú marad, és a kortikoszteroid napi adagja legfeljebb 10 mg prednizonra vagy ezzel egyenértékű szerre lett csökkentve.

A pembrolizumab-kezelést végleg le kell állítani bármely 3. fokozatú, immunrendszerrel összefüggő mellékhatás újbóli előfordulása esetén, illetve bármely 4. fokozatú, immunrendszerrel összefüggő mellékhatásként jelentkező toxicitás esetén (lásd 4.2 és 4.8 pont).

Infúzióval kapcsolatos reakciók

Pembrolizumabot kapó betegeknél súlyos, infúzió adásával összefüggő reakciókat jelentettek (lásd 4.8 pont). Súlyos, infúzió adásával összefüggő reakció esetén az infúzió adását abba kell hagyni, és a pembrolizumab-kezelést végleg le kell állítani (lásd 4.2 pont). Azoknál a betegeknél, akiknél az infúzió adásával összefüggő enyhe vagy közepesen súlyos reakciók jelentkeznek, szoros monitorozás mellett folytatható a pembrolizumab-kezelés. Fontolóra vehető a lázcsillapítóval és antihisztaminnal történő premedikáció.

A klinikai vizsgálatokból kizárt betegek

A következő betegeket zárták ki a klinikai vizsgálatokból: HIV-vel, hepatitis B-vel vagy hepatitis C-vel fertőzött betegek; aktív szisztémás autoimmun-betegségben szenvedők; korábban előforduló pneumonitis; egyéb monoklonális antitesttel szembeni súlyos túlérzékenység a kórtörténetben; immunszuppresszív-kezelésben való részvétel; és akiknek kórtörténetében az ipilimumab-kezeléssel összefüggő súlyos, immunrendszerrel összefüggő mellékhatások fordultak elő, amelyek besorolás szerint 4. vagy 3. fokozatú toxicitásúak voltak és kortikoszteroid kezelést igényeltek (>10 mg/nap prednizon vagy ezzel egyenértékű adag) 12 hétnél hosszabb ideig. Az aktív fertőzésben szenvedő betegeket kizárták a klinikai vizsgálatokból, és a fertőzésük kezelésére volt szükség a pembrolizumab-kezelés megkezdése előtt. Azok a betegek, akiknél az aktív fertőzés a pembrolizumab-kezelés során jelentkezett, megfelelő orvosi kezelésben részesültek. A vizsgálat megkezdésekor klinikailag jelentős vese- (kreatininszint >1,5x ULN) vagy májműködési zavarban (bilirubin >1,5x ULN, ALT, AST >2,5x ULN májmetasztázisok nélkül) szenvedő betegeket kizárták a vizsgálatból, ezért súlyos vese-, valamint közepesen súlyos és súlyos májkárosodásban szenvedő betegekre vonatkozóan korlátozott mennyiségű információ áll rendelkezésre.

A megnövekedett potenciális kockázat alapos mérlegelése után ezeknél a betegeknél a pembrolizumab megfelelő orvosi ellátás mellett alkalmazható.

Betegkártya

A KEYTRUDA-t felíró minden orvosnak ismernie kell az orvosoknak szóló tájékoztatót és kezelési irányelveket. A felíró orvosnak meg kell beszélnie a beteggel a KEYTRUDA-kezelés kockázatait. A beteg minden egyes vénnyel együtt megkapja a Betegkártyát.

4.5 Gyógyszerkölsönhatások és egyéb interakciók

A pembrolizumabbal nem végeztek formális farmakokinetikai gyógyszerkölsönhatás vizsgálatokat. Mivel a pembrolizumab a keringésből katabolizmussal ürül, metabolikus gyógyszer-gyógyszer kölsönhatások nem várhatóak.

A pembrolizumab kezelés megkezdése előtt kerülni kell a szisztémás kortikoszteroidok vagy immunszuppresszánsok alkalmazását, mivel ezek befolyásolhatják a pembrolizumab farmakodinámiai aktivitását és hatásosságát. A szisztémás kortikoszteroidok vagy egyéb immunszuppresszánsok azonban alkalmazhatóak az immunrendszerrel összefüggő mellékhatások kezelésére a pembrolizumab-kezelés megkezdése után (lásd 4.4 pont).

4.6 Termékenység, terhesség és szoptatás

Terhesség

A pembrolizumab terhes nőknél történő alkalmazása tekintetében nem áll rendelkezésre információ. Állatokon nem végeztek reprodukciós vizsgálatokat a pembrolizumabbal; azonban murin vemhességi modelleken kimutatták, hogy a PD-L1 jelátvitel gátlása zavarja a magzattal szembeni toleranciát, és a magzatvesztés emelkedését eredményezi (lásd 5.3 pont). Ezek a vizsgálati eredmények azt a potenciális kockázatot jelzik, hogy hatásmechanizmusa alapján a pembrolizumab-kezelés terhesség alatti alkalmazása magzati károsodáshoz vezethet, beleértve a vetélések és a halvaszületések

arányának növekedését. Ismeretes, hogy a humán immunglobulin G4 (IgG4) átjut a placentán, és mivel a pembrolizumab egy IgG4, a pembrolizumab átjuthat az anyából a fejlődő magzatba. A pembrolizumab alkalmazása nem javallt terhesség alatt, kivéve, ha a nő klinikai állapota szükségessé teszi a pembrolizumabbal történő kezelést.

A fogamzóképes korban lévő nőknek hatékony fogamzásgátlást kell alkalmazniuk a pembrolizumab-kezelés ideje alatt és legalább 4 hónapig a pembrolizumab utolsó adagját követően.

Szoptatás

Nem ismert, hogy a pembrolizumab kiválasztódik-e a humán anyatejbe. Mivel ismeretes, hogy az antitestek kiválasztódhatnak az anyatejbe, az anyatejrel táplált csecsemőre nézve a kockázatot nem lehet kizárni. A pembrolizumab alkalmazása előtt el kell dönteni, hogy a szoptatást függesztik fel, vagy megszakítják a pembrolizumab-kezelést, figyelembe véve a szoptatás előnyét a gyermekre nézve, valamint a pembrolizumab-kezelés előnyét a nőre nézve.

Termékenység

A pembrolizumab termékenységre gyakorolt lehetséges hatásairól nem állnak rendelkezésre klinikai adatok. Habár a pembrolizumabbal nem végeztek reprodukciós- és fejlődési toxicitási vizsgálatokat, az 1 hónapos és 6 hónapos ismételt dózistoxicitási vizsgálatok alapján majmokban nem voltak a hím és nőstény szaporító szervekre gyakorolt jelentős hatásai (lásd 5.3 pont).

4.7 A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre

A pembrolizumab kis mértékben hatással lehet a gépjárművezetéshez és gépek kezeléséhez szükséges képességekre. A pembrolizumab beadását követő fáradtságról számoltak be (lásd 4.8 pont).

4.8 Nemkívánatos hatások, mellékhatások

A biztonságossági profil összefoglalása

A pembrolizumab leggyakrabban immunrendszerrel összefüggő mellékhatásokat okoz. Ezek többsége, beleértve a súlyos mellékhatásokat is, rendeződött a megfelelő orvosi kezelés megkezdése vagy a pembrolizumab-kezelés felfüggesztése után (lásd alább „Kiválasztott mellékhatások leírása”).

Klinikai vizsgálatokban a pembrolizumab biztonságosságát 1567 betegnél vizsgálták háromféle adagolás alkalmazása során (2 mg/ttkg 3 hetente vagy 10 mg/ttkg 2 vagy 3 hetente). Ebben a betegpopulációban a pembrolizumabbal tapasztalt leggyakoribb mellékhatás (>10%) a fáradtság (29%), a kiütés (23%), a pruritus (22%), a hasmenés (15%), az arthralgia (12%) és a hányinger (11%) volt. A jelentett mellékhatások többségének súlyossága 1. vagy 2. fokozatú volt. A legsúlyosabb mellékhatások az immunrendszerrel összefüggő mellékhatások és a súlyos, infúzióval összefüggő reakciók voltak (lásd 4.4 pont).

A mellékhatások táblázatos felsorolása

Az 1567, előrehaladott melanómában szenvedő, pembrolizumabbal kezelt beteg körében több mint egynél jelentett mellékhatásokat a 2. táblázat tartalmazza. Ezek a mellékhatások szervrendszeri és gyakorisági kategóriánként kerülnek bemutatásra. A gyakorisági kategóriák meghatározása: nagyon gyakori ($\geq 1/10$); gyakori ($\geq 1/100 - < 1/10$); nem gyakori ($\geq 1/1000 - < 1/100$); ritka ($\geq 1/10\,000 - < 1/1000$); nagyon ritka ($< 1/10\,000$). Az egyes gyakorisági kategóriákon belül a mellékhatások csökkenő súlyosság szerint kerülnek felsorolásra.

2. táblázat: Mellékhatások előrehaladott melanómában szenvedő, pembrolizumabbal kezelt betegekkel végzett klinikai vizsgálatokban

Vérképzőszervi és nyirokrendszeri betegségek és tünetek	
Gyakori	anaemia
Nem gyakori	thrombocytopenia, neutropenia, lymphopenia, leukopenia, eosinophilia
Ritka	immun thrombocytopeniás purpura, haemolyticus anaemia

Immunrendszeri betegségek és tünetek	
Gyakori	infúzióval kapcsolatos reakciók ^a
Endokrin betegségek és tünetek	
Gyakori	hyperthyreosis, hypothyreosis
Nem gyakori	hypophysitis ^b , mellékvese-elégtelenség, thyreoiditis
Anyagcsere- és táplálkozási betegségek és tünetek	
Gyakori	csökkent étvágy
Nem gyakori	1-es típusú diabetes mellitus ^c , hypokalaemia, hyponatraemia, hypocalcaemia
Pszichiátriai kórképek	
Gyakori	álmatlanság
Idegrendszeri betegségek és tünetek	
Gyakori	fejfájás, érzékelési zavar, perifériás neuropathia, szédülés
Nem gyakori	görcsroham, lethargia
Ritka	Guillain-Barré szindróma, myastheniás szindróma
Szembetegségek és szemészeti tünetek	
Gyakori	szemszárazság
Nem gyakori	uveitis ^d
Érbetegségek és tünetek	
Nem gyakori	hypertensio
Légzőrendszeri, mellkasi és mediastinalis betegségek és tünetek	
Gyakori	pneumonitis ^e , dyspnoe, köhögés
Emésztőrendszeri betegségek és tünetek	
Nagyon gyakori	hasmenés, hányinger
Gyakori	colitis ^f , hányás, hasi fájdalom ^g , székrekedés, szájszárazság
Nem gyakori	pancreatitis ^h
Ritka	vékonybél perforatio
Máj- és epebetegségek, illetve tünetek	
Gyakori	hepatitis ⁱ
A bőr és a bőr alatti szövet betegségei és tünetei	
Nagyon gyakori	kiütés ^j , pruritus ^k , vitiligo ^l
Gyakori	súlyos bőrreakciók ^m , ekcéma, erythema, száraz bőr, a haj színének megváltozása, alopecia
Nem gyakori	lichenoid keratosis ⁿ , psoriasis, dermatitis acneiformis, dermatitis, papula, erythema nodosum
A csont- és izomrendszer, valamint a kötőszövet betegségei és tünetei	
Nagyon gyakori	arthralgia
Gyakori	myositis ^o , musculoskeletalis fájdalom ^p , végtagfájdalom, arthritis ^q
Nem gyakori	tenosynovitis ^r
Vese- és húgyúti betegségek és tünetek	
Nem gyakori	nephritis ^s
Általános tünetek, az alkalmazás helyén fellépő reakciók	
Nagyon gyakori	fáradtság
Gyakori	oedema ^t , asthenia, láz, influenzaszerű betegség, hidegrázás
Laboratóriumi és egyéb vizsgálatok eredményei	
Gyakori	emelkedett aszpartát-aminotranszferáz-szint, emelkedett alanin-aminotranszferáz-szint, emelkedett bilirubinszint a vérben, emelkedett alkalikus foszfatázszint a vérben
Nem gyakori	emelkedett amilázszint, vér kreatininszint emelkedés, hypercalcaemia

*A kifejezések a vonatkozó események olyan csoportját képviselik, amelyek nem egy egyedi eseményt, hanem egy egészségi állapotot jellemeznek.

- a. infúzióval összefüggő reakciók (gyógyszer-túlérzékenység, anafilaxiás reakció, túlérzékenység és citokin felszabadulási szindróma)
- b. hypophysitis (hypopituitarismus)
- c. 1-es típusú diabetes mellitus (diabetikus ketoacidosis)
- d. uveitis (iritis és iridocyclitis)
- e. pneumonitis (interstitialis tüdőbetegség)
- f. colitis (mikroszkópos colitis és enterocolitis)
- g. hasi fájdalom (hasi diszkomfort érzés, felhasi fájdalom és alhasi fájdalom)
- h. pancreatitis (autoimmun pancreatitis)
- i. hepatitis (autoimmun hepatitis)
- j. kiütés (erythemás kiütés, follicularis kiütés, generalizált kiütés, maculosus kiütés, maculo-papulosus kiütés, papulosus kiütés, viszkető kiütés, vesicularis kiütés, és genitális kiütés)
- k. pruritus (urticaria, papulosus urticaria, generalizált pruritus és genitális pruritus)
- l. vitiligo (a bőr depigmentálódása, a bőr hypopigmentációja és a szemhéj hypopigmentációja)
- m. súlyos bőrreakciók (dermatitis exfoliativa, erythema multiforme, exfoliatív kiütés, pemphigoid, Stevens-Johnson szindróma és a következők ≥ 3 . fokozata: pruritus, kiütés, generalizált kiütés, és maculo-papulosus kiütés)
- n. lichenoid keratosis (lichen planus és lichen sclerosus)
- o. myositis (myalgia, myopathia, polymyalgia rheumatica és rhabdomyolysis)
- p. musculoskeletális fájdalom (musculoskeletális diszkomfort érzés, hátfájás, musculoskeletális merevség, musculoskeletális mellkasi fájdalom és torticollis)
- q. arthritis (izületi duzzanat, polyarthritis és izületi folyadékgyülem)
- r. tenosynovitis (tendonitis, synovitis és infájdalom)
- s. nephritis (autoimmun nephritis, tubulointerstitialis nephritis és veseelégtelenség vagy akut veseelégtelenség igazolt nephritisszel)
- t. oedema (helyi duzzanat, perifériás oedema, generalizált oedema, folyadék túlterhelés, folyadék visszatartás, szemhéj oedema és ajak oedema, arc oedema, localis oedema és periorbitalis oedema)

Kiválasztott mellékhatások leírása

Az alábbi, immunrendszerrel összefüggő mellékhatásokra vonatkozó adatok olyan betegek adatain alapulnak, akik klinikai vizsgálatokban háromféle dózisban (2 mg/ttkg 3 hetente vagy 10 mg/ttkg 2 vagy 3 hetente) kaptak pembrolizumabot (lásd 5.1 pont). A mellékhatások kezelésére vonatkozó irányelveket a 4.4 pont tartalmazza.

Immunrendszerrel összefüggő mellékhatások (lásd 4.4 pont)

Immunrendszerrel összefüggő pneumonitis

A pembrolizumabot kapó betegek közül 32-nél (2,0%) fordult elő pneumonitis, beleértve a 13 betegnél (0,8%) jelentkező 2. és 6 betegnél (0,4%) jelentkező 3. fokozatú eseteket. A pneumonitis megjelenéséig eltelt medián időtartam 4,3 hónap volt (2 nap - 19,3 hónap tartományban). A fennállás medián időtartama 2,6 hónap volt (2 nap - 15,1 hónap tartományban). A pneumonitis 9 betegnél (0,6%) vezetett a pembrolizumab-kezelés leállításához. 21 betegnél a pneumonitis rendeződött. 8 betegnél (0,5%) 1. fokozatú, 2 betegnél (0,1%) 2. fokozatú, és 1 betegnél (0,1%) 3. fokozatú eset maradt fenn.

Immunrendszerrel összefüggő colitis

A pembrolizumabot kapó betegek közül 32-nél (2,0%) fordult elő colitis, beleértve a 8 betegnél (0,5%) jelentkező 2., a 18 betegnél (1,1%) jelentkező 3., és a 2 betegnél (0,1%) jelentkező 4. fokozatú eseteket. A colitis megjelenéséig eltelt medián időtartam 3,4 hónap volt (10 nap - 9,7 hónap tartományban). A fennállás medián időtartama 1,4 hónap volt (14 nap - 7,2 hónap tartományban). A colitis 14 betegnél (0,9%) vezetett a pembrolizumab-kezelés leállításához. 27 betegnél a colitis rendeződött.

Immunrendszerrel összefüggő hepatitis

A pembrolizumabot kapó betegek közül 16-nál (1,0%) fordult elő hepatitis, beleértve a 2 betegnél (0,1%) jelentkező 2., a 11 betegnél (0,7%) jelentkező 3. és a 2 betegnél (0,1%) jelentkező 4. fokozatú eseteket. A hepatitis megjelenéséig eltelt medián időtartam 0,8 hónap volt (1,1 hét - 21,4 hónap tartományban). A fennállás medián időtartama 1,2 hónap volt (1,1 hét - 4,7 hónap tartományban). A hepatitis 6 betegnél (0,4%) vezetett a pembrolizumab-kezelés leállításához. 14 betegnél a hepatitis rendeződött.

Immunrendszerrel összefüggő nephritis

A pembrolizumabot kapó betegek közül 7-nél (0,4%) fordult elő nephritis, beleértve a 3 betegnél (0,2%) jelentkező 2., a 3 betegnél (0,2%) jelentkező 3. és az 1 betegnél (0,1%) jelentkező 4. fokozatú eseteket. A nephritis megjelenéséig eltelt medián időtartam 5,1 hónap volt (1,7 hét - 12,8 hónap tartományban). A fennállás medián időtartama 1,1 hónap volt (3 nap - 3,3 hónap tartományban). A nephritis 2 betegnél (0,1%) vezetett a pembrolizumab-kezelés leállításához. A nephritis 4 betegnél rendeződött.

Immunrendszerrel összefüggő endokrin betegségek

A pembrolizumabot kapó betegek közül 13-nál (0,8%) fordult elő hypophysitis, beleértve az 5 betegnél (0,3%) jelentkező 2., az 5 betegnél (0,3%) jelentkező 3. és az 1 betegnél (0,1%) jelentkező 4. fokozatú eseteket. A hypophysitis megjelenéséig eltelt medián időtartam 3,3 hónap volt (1 nap - 7,2 hónap tartományban). A fennállás medián időtartama 2,7 hónap volt (1,7 hét - 12,7 hónap tartományban). A hypophysitis 4 betegnél (0,3%) vezetett a pembrolizumab-kezelés leállításához. 7 betegnél a hypophysitis rendeződött, 4-nél következményekkel.

A pembrolizumabot kapó betegek közül 51-nél (3,3%) fordult elő hyperthyreosis, beleértve a 9 betegnél (0,6%) jelentkező 2. és a 2 betegnél (0,1%) jelentkező 3. fokozatú eseteket. A hyperthyreosis megjelenéséig eltelt medián időtartam 1,4 hónap volt (1 nap - 21,9 hónap tartományban). A fennállás medián időtartama 1,7 hónap volt (1 nap - 12,8 hónap tartományban). A hyperthyreosis 2 betegnél (0,1%) vezetett a pembrolizumab-kezelés leállításához. 36 betegnél (71%) a hyperthyreosis rendeződött.

A pembrolizumabot kapó betegek közül 127-nél (8,1%) fordult elő hypothyreosis, beleértve a 2 betegnél (0,1%) jelentkező 3. fokozatú eseteket is. A hypothyreosis megjelenéséig eltelt medián időtartam 3,3 hónap volt (5 nap - 18,9 hónap tartományban). A fennállás medián időtartama 5,4 hónap volt (6 nap - 24,3 hónap tartományban). A hypothyreosis miatt egyetlen betegnél sem állították le a pembrolizumab-kezelést. 24 betegnél (19%) a hypothyreosis rendeződött.

Immunogenitás

Az 1529, 2 mg/ttkg adagot 3 hetente vagy 10 mg/ttkg adagot 2 vagy 3 hetente kapó, pembrolizumabbal kezelt beteg bevonásával végzett klinikai vizsgálatokban a 376 értékelhető betegből egynél (0,3%) mutattak ki a kezelés során kialakult, pembrolizumab elleni antitesteket. Ebben az egyetlen esetben az antitestek pembrolizumab neutralizálóknak bizonyultak, nyilvánvaló klinikai következmények nélkül.

A 345, 2 mg/ttkg pembrolizumab adagot 3 hetente kapó betegek alcsoportjában a 220 értékelhető betegből egynél sem mutattak ki a kezelés során kialakult, pembrolizumab elleni antitesteket.

Feltételezett mellékhatások bejelentése

A gyógyszer engedélyezését követően lényeges a feltételezett mellékhatások bejelentése, mert ez fontos eszköze annak, hogy a gyógyszer előny/kockázat profilját folyamatosan figyelemmel lehessen kísérni. Az egészségügyi szakembereket kérjük, hogy jelentsék be a feltételezett mellékhatásokat a hatóság részére az [V. függelékben](#) található elérhetőségek valamelyikén keresztül.

4.9 Túlادagolás

Nincsenek a pembrolizumab túlادagolására vonatkozó adatok.

Túlادagolás esetén a beteget szoros megfigyelés alatt kell tartani, és megfelelő tüneti kezelést kell alkalmazni.

5. FARMAKOLÓGIAI TULAJDONSÁGOK

5.1 Farmakodinámiás tulajdonságok

Farmakoterápiás csoport: Daganatellenes szerek, monoclonalis antitestek. ATC kód: L01XC18

Hatásmechanizmus

A KEYTRUDA egy olyan antitest, amely a programozott sejthalál-1 (PD-1) receptorhoz kötődik, és megakadályozza annak interakcióját a PD-L1 és PD-L2 ligandokkal. A PD-1 receptor a T-sejt aktivitás negatív regulátora, amely szerepet játszik a T-sejtes immunválasz szabályozásában. A KEYTRUDA azáltal segíti elő a T-sejtes választ, beleértve a tumor elleni választ, hogy gátolja a PD-1 kötődését a PD-L1- és PD-L2 ligandokhoz, amelyek az antigén prezentáló sejteken expresszálódnak, illetve expresszálódhatnak tumorok és egyéb, a tumor mikrokörnyezetében levő sejteken is.

Klinikai hatásosság és biztonságosság

KEYNOTE-006: Kontrollos vizsgálat ipilimumab-kezelésben még nem részesült, melanómában szenvedő betegeknél

A pembrolizumab biztonságosságát és hatásosságát a KEYNOTE-006 vizsgálatban értékelték, amely egy multicentrikus, kontrollos, olyan, előrehaladott melanómában szenvedő betegek kezelésével végzett fázis III vizsgálat volt, akik korábban nem kaptak ipilimumab-kezelést. A betegeket (1:1:1 arányban) 2 (n = 279) vagy 3 hetente (n = 277) adott 10 mg/ttkg pembrolizumabra, illetve ipilimumabra (n = 278) randomizálták. A BRAF V600E mutáns melanómában szenvedő betegeknél nem volt követelmény a korábban kapott BRAF-gátló terápia.

A betegeket a betegség progressziójáig, illetve elfogadhatatlan toxicitás jelentkezéséig kezelték pembrolizumabbal. A betegség progressziójának igazolódásáig engedélyezték a kezelés folytatását azoknak a klinikailag stabil betegeknél, akiknél a betegség korábban progrediált. A tumorstátuszt a 12. héten, majd 6 hetente értékelték a 48. hétig, azután pedig 12 hetente.

A vizsgálatban résztvevő 834 beteg 60%-a volt férfi, 44%-a 65 éves vagy idősebb (a medián életkor 62 év volt [18-89 éves tartomány]) és 98%-uk fehérbőrű volt. A betegek 65%-a volt M1c stádiumban, 9% kórelőzményében szerepelt agyi áttét, 66% korábban nem kapott, 34% korábban kapott egy kezelést. Harmincegy százalékuk volt 1-es ECOG performance státusza, 69%-nál az ECOG performance státusz 0 volt, és 32%-nak volt emelkedett LDH-szintje. 302 betegnél (36%) számoltak be BRAF mutációról. BRAF mutáns tumorban szenvedő betegek közül 139-et (46%) kezelték korábban BRAF inhibitorral.

Az elsődleges hatásossági végpont mutatói a progressziómentes túlélés ([PFS, progression free survival], melyet az integrált radiológiai és onkológiai elemzés [IRO, Integrated Radiology and Oncology Assessment] értékelt a szolid tumorokban hatást mérő kritériumok [RECIST, Response Evaluation criteria in Solid Tumors] 1.1 változata) alapján valamint a teljes túlélés (OS, overall survival) voltak. A másodlagos hatásossági végpont mutatói az összesített válaszarány (ORR, overall response rate) és a válasz időtartama voltak. A 3. táblázat a legfontosabb hatásossági mutatókat foglalja össze ipilimumab kezelésben még nem részesült betegeknél; a teljes túlélésre (OS) és progressziómentes túlélésre (PFS) vonatkozó Kaplan-Meier görbét pedig az 1. és 2. ábra mutatja.

3. táblázat: A 10 mg/ttkg 2 vagy 3 hetente adagolt pembrolizumabra adott válasz ipilimumab kezelésben még nem részesült, előrehaladott melanómában szenvedő betegek esetében a KEYNOTE-006 vizsgálatban*

Végpont	Pembrolizumab 10 mg/ttkg 3 hetente n = 277	Pembrolizumab 10 mg/ttkg 2 hetente n = 279	Ipilimumab n = 278
Teljes túlélés (OS)			
Eseményt mutató betegek száma (%)	92 (33%)	85 (30%)	112 (40%)
Relatív hazárd (HR)* (95% CI)	0,69 (0,52; 0,90)	0,63 (0,47; 0,83)	---
p-érték [†]	0,00358	0,00052	---
Medián érték hónapokban kifejezve (95% CI)	Nem érték el (NA, NA)	Nem érték el (NA, NA)	Nem érték el (13, NA)
Progressziómentes túlélés (PFS)			
Eseményt mutató betegek száma (%)	157 (57%)	157 (56%)	188 (68%)
Relatív hazárd [†] (95% CI)	0,58 (0,47; 0,72)	0,58 (0,46; 0,72)	---
p-érték [‡]	<0,00001	<0,00001	---
Mediánérték hónapokban kifejezve (95% CI)	4,1 (2,9; 6,9)	5,5 (3,4; 6,9)	2,8 (2,8; 2,9)
Legjobb összesített válaszarány			
Összesített válaszarány (ORR) % (95% CI)	33% (27, 39)	34% (28, 40)	12% (8, 16)
Teljes válasz (%)	6%	5%	1%
Részleges válasz (%)	27%	29%	10%
Válasz időtartama[‡]			
Medián érték hónapokban (tartomány)	Nem érték el (1,4+, 8,1+)	8,3 (1,4+, 8,3)	Nem érték el (1.1+, 7.9+)
% folyamatban van	97%	89%	88%

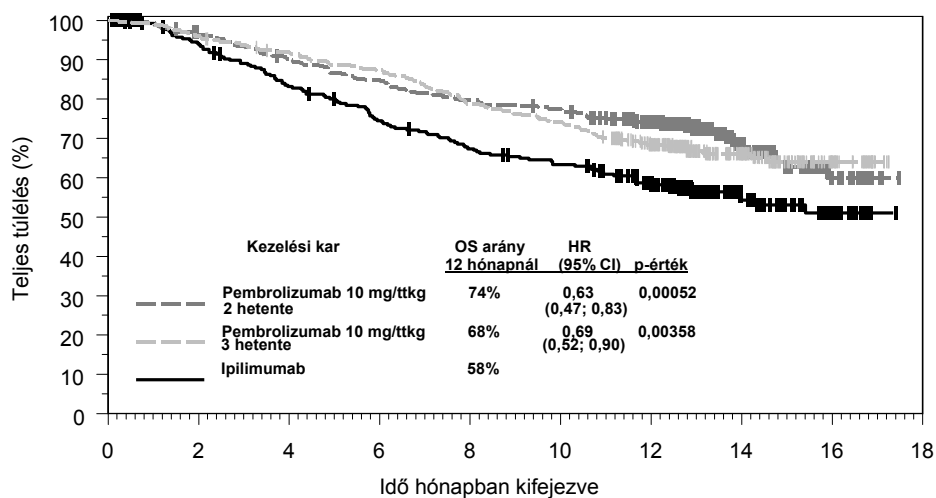
* Relatív hazárd (a pembrolizumab az ipilimumabbal összehasonlítva) a stratifikált Cox-féle arányos kockázati modell felhasználásával

[†] A stratifikált lograng-próba alapján

[‡] A legjobb összesített válaszarányú betegek teljesnek vagy részlegesnek tekintett válasza alapján

NA = nem áll rendelkezésre

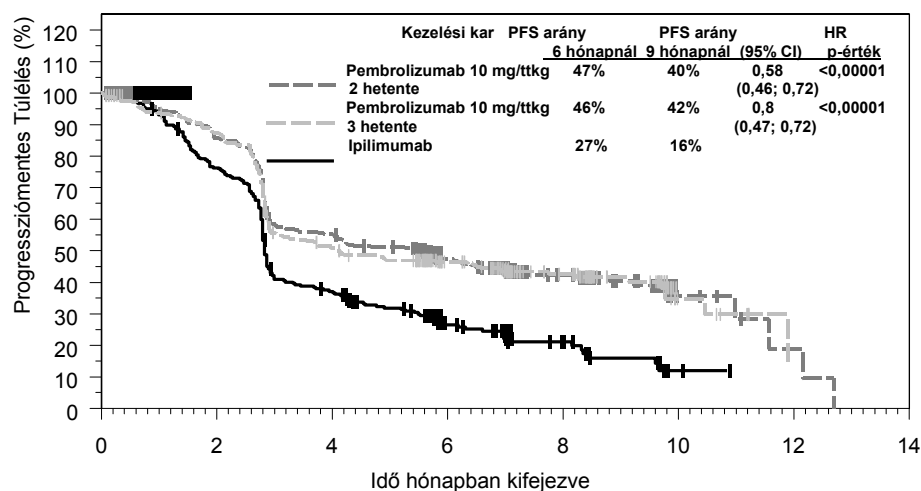
1. ábra: Kezelési karonkénti teljes túlélés Kaplan-Meier görbén való ábrázolása a KEYNOTE-006 vizsgálatban (kezelési szándék szerinti populáció)



Kockázati csoportba tartozók száma

Pembrolizumab 10 mg/ttkg 2 hetente:	279	266	248	233	219	212	177	67	19	0
Pembrolizumab 10 mg/ttkg 3 hetente:	277	266	251	238	215	202	158	71	18	0
Ipilimumab:	278	242	212	188	169	157	117	51	17	0

2. ábra: Kezelési karonkénti progressziómentes túlélés (IRO alapján) Kaplan-Meier görbén való ábrázolása a KEYNOTE-006 vizsgálatban (kezelési szándék szerinti populáció)



Kockázati csoportba tartozók száma

Pembrolizumab 10 mg/ttkg 2 hetente:	279	231	147	98	49	7	2	0
Pembrolizumab 10 mg/ttkg 3 hetente:	277	235	133	95	53	7	1	1
Ipilimumab:	278	186	88	42	18	2	0	0

KEYNOTE-002: Korábban ipilimumab-kezelésben részesült melanómában szenvedő betegeknél végzett kontrollos vizsgálat

A pembrolizumab biztonságosságát és hatásosságát a KEYNOTE-002 multicentrikus, kontrollos, az előrehaladott melanoma kezelésére irányuló vizsgálatban értékelték olyan betegeknél, akik korábban ipilimumab-kezelésben részesültek, és BRAF V600 mutáció pozitivitás esetén BRAF- vagy MEK-gátló kezelést is kaptak. A betegeket (1:1:1 arányban) randomizálták 2 mg/ttkg (n = 180) vagy 10 mg/ttkg (n = 181) 3 hetente adott pembrolizumabra, illetve kemoterápiára (n = 179), ideértve a dakarbazint, a temozolomidot, a karboplatint, a paklitaxelt, vagy a karboplatinnal kombinált paklitaxelt). Kizárták a vizsgálatból az autoimmun betegségben szenvedő, illetve az immunszuppresszánszt kapó betegeket. További kizárási kritérium volt a korábbi ipilimumab-kezelésből eredő súlyos vagy életveszélyes, 4. fokozatú toxicitásként vagy 3. fokozatú

toxicitásként definiált, több mint 12 hétig tartó kortikoszteroid-kezelést igénylő (>10 mg/nap-os prednizon adag vagy ennek megfelelő adag) immunrendszerrel összefüggő mellékhatások; a vizsgálatkor fennálló, korábbi ipilimumab-kezelésből eredő 2. vagy annál súlyosabb fokozatú mellékhatások; az egyéb monoklonális antitestekkel szembeni korábbi súlyos túlérzékenység; a kórelőzményben szereplő pneumonitis vagy interstitialis tüdőbetegség; a HIV-, hepatitis B vagy hepatitis C-fertőzés és az ECOG performance státusz \geq 2.

A betegeket a betegség progressziójáig, illetve elfogadhatatlan toxicitás jelentkezéséig kezelték pembrolizumabbal. A betegség progressziójának első bizonyítékáig engedélyezték a kezelés folytatását azoknak a klinikailag stabil betegeknek, akiknél a betegség korábban progrediált. A tumorstátuszt a 12. héten, majd 6 hetente értékelték a 48. hétig, azt követően pedig 12 hetente. Azok a kemoterápiás kezelésben résztvevő betegek, akiknél független értékeléssel a betegség progresszióját állapították meg a betegség első, tervezett értékelése után, átkerülhettek egy másik karra, és kettős-vak elrendezésben 2 mg/ttkg vagy 10 mg/ttkg pembrolizumabot kaphattak 3 hetente.

A vizsgálatban résztvevő 540 beteg 61%-a férfi, 43%-a 65 éves vagy idősebb (a medián életkor 62 év [15-89 éves tartomány]) és 98%-a fehérbőrű volt. A betegek nyolcvankét százaléka volt M1c stádiumban, előrehaladott melanoma kezelésére a betegek 73%-a kapott legalább kettő, 32%-a pedig három vagy több korábbi szisztémás kezelést. Negyvenöt százaléknál volt az 1-es ECOG performance státusz, 40%-nál fordult elő emelkedett LDH-szint, és 23%-nak volt BRAF mutáns tumora.

Az elsődleges hatásossági végpont mutatói a PFS (progression free survival), melyet az IRO (Integrated Radiology and Oncology Assessment) értékelt a RECIST (Response Evaluation Criteria in Solid Tumors) 1.1 változata alapján és az OS (overall survival) voltak. A másodlagos hatásossági végpont mutatói az ORR (overall response rate) és a válasz időtartama voltak. A 4. táblázat a legfontosabb hatásossági mutatókat foglalja össze a korábban ipilimumab-kezelésben részesült betegek esetében, a progressziómentes túlélést (PFS) pedig Kaplan-Meier görbe szemlélteti a 3. ábrán. A progressziómentes túlélés (PFS) tekintetében mindkét pembrolizumab-kar jobbnak bizonyult a kemoterápiánál és a pembrolizumab adagok között nem volt különbség. A teljes túlélés (OS) adatai a PFS analízis idején még nem kerültek feldolgozásra. Az előzetes teljes túlélés (OS) elemzése során nem volt olyan statisztikailag jelentős különbség a pembrolizumab és a kemoterápia között, ahol ne vették volna figyelembe a kezelés váltásának (crossover) potenciálisan zavaró hatásait. A kemoterápiás karra randomizált betegek 48%-a lépett át másik karra, és kapott a továbbiakban pembrolizumabot.

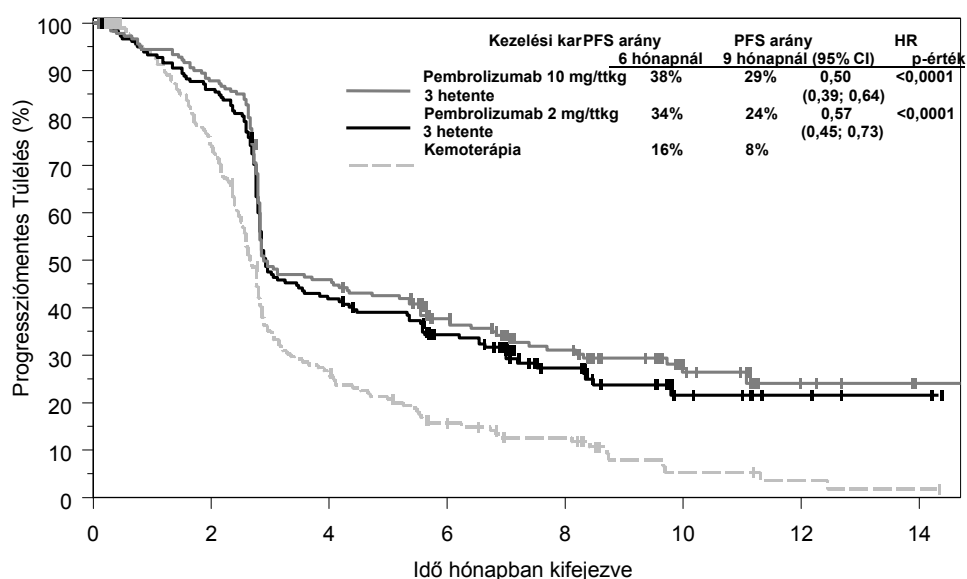
4. táblázat: A 3 hetente adagolt 2 mg/ttkg vagy 10 mg/ttkg pembrolizumabra adott válasz a nem rezsekábilis vagy metasztatikus melanómában szenvedő betegek esetében a KEYNOTE-002 vizsgálatban

Végpont	Pembrolizumab 2 mg/ttkg 3 hetente n = 180	Pembrolizumab 10 mg/ttkg 3 hetente n = 181	Kemoterápia n = 179
Progressziómentes túlélés (PFS)			
Eseményt mutató betegek száma (%)	129 (72%)	126 (70%)	155 (87%)
Relatív házárd (HR) * (95% CI)	0,57 (0,45; 0,73)	0,50 (0,39; 0,64)	---
p-érték [†]	<0,0001	<0,0001	---
Medián érték hónapokban kifejezve (95% CI)	2,9 (2,8; 3,8)	2,9 (2,8; 4,7)	2,7 (2,5; 2,8)
Teljes túlélés (OS)			
Eseményt mutató betegek száma (%)	73 (41%)	69 (38%)	78 (44%)
Relatív házárd * (95% CI)	0,88 (0,64; 1,22)	0,78 (0,56; 1,08)	---
p-érték [†]	0,2294	0,0664	---
Legjobb összesített válaszarány			
Összesített válaszarány (ORR) % (95% CI)	21% (15, 28)	25% (19, 32)	4% (2, 9)
Teljes válasz (%)	2%	3%	0%
Részleges válasz (%)	19%	23%	4%
Válasz időtartama			
Medián érték hónapokban (tartomány)	Nem érték el (1,4+; 11,5+)	Nem érték el (1,2+; 11,1+)	8,5 (1,6+; 9,5)
% folyamatban van	87%	80%	63%

* Relatív házárd (a pembrolizumab a kemoterápiával összehasonlítva) a stratifikált Cox-féle arányos kockázati modell felhasználásával

[†] A stratifikált lograng-próba alapján

3. ábra: Kezelési karonkénti progressziómentes túlélés Kaplan-Meier görbén való ábrázolása a KEYNOTE-002 vizsgálatban (kezelési szándék szerinti populáció)



Kockázati csoportba tartozók száma	0	2	4	6	8	10	12	14
Pembrolizumab 10 mg/ttkg:	181	158	82	55	39	15	5	1
Pembrolizumab 2 mg/ttkg:	180	153	74	53	26	9	4	2
Kemoterápia:	179	128	43	22	15	4	2	1

KEYNOTE-001: A korábban ipilimumabbal kezelt és az ipilimumab-kezelésben még nem részesült, melanomában szenvedő betegek bevonásával végzett nyílt vizsgálat

A pembrolizumab biztonságosságát és hatásosságát az előrehaladott melanomában szenvedő betegek esetében a KEYNOTE-001-es vizsgálatban értékelték, amely egy nem kontrollos, nyílt elrendezésű vizsgálat. A hatásosságot 276 betegnél vizsgálták két, meghatározott kohorszból, amelyből az egyikben a korábban ipilimumab-kezelésben részesült (és BRAF V600 mutáció pozitívitás esetén BRAF- vagy MEK-gátlóval is kezelt), a másikban pedig ipilimumab-kezelésben még nem részesült betegek voltak. A betegeket véletlenszerűen választották a 2 mg/ttkg pembrolizumabot 3 hetente vagy a 10 mg/ttkg-ot 3 hetente kapó csoportba. A betegeket a betegség progressziójáig, illetve elfogadhatatlan toxicitás jelentkezéséig kezelték pembrolizumabbal. A betegség progressziójának igazolódásáig engedélyezték a kezelés folytatását azoknál a klinikailag stabil betegeknél, akiknél a betegség korábban progrediált. A kizárás kritériumai hasonlóak voltak a KEYNOTE-002-nél alkalmazottakéhoz.

A 2 mg/ttkg pembrolizumabot kapó 89 beteg közül, akiket korábban ipilimumabbal kezelték, 53% volt férfi, 33% volt 65 éves vagy idősebb (a medián életkor 59 év volt [18-88 éves tartomány]). Kettő kivételével valamennyi beteg fehérbőrű volt. Nyolcvannégy százalék volt M1c stádiumban és a betegek 8%-ának a kórtörténetében szerepelt agyi áttét. A betegek 70%-a kapott előrehaladott melanoma kezelésére legalább kettő, és 35%-a pedig három vagy több korábbi szisztémás kezelést. A vizsgálati populáció 13%-ánál jelentettek BRAF mutációkat. Valamennyi BRAF mutáns daganatban szenvedő beteg részesült korábban BRAF-gátló kezelésben.

A 2 mg/ttkg pembrolizumabot kapó 51 beteg közül, akik korábban nem részesültek ipilimumab-kezelésben, 63% volt férfi, 35% volt 65 éves vagy idősebb (a medián életkor 60 év volt [35-80 éves tartomány]). Egy kivételével valamennyi beteg fehérbőrű volt. Hatvanhárom százalékuk volt M1c stádiumban és a betegek 2%-ának a kórtörténetében szerepelt agyi áttét. Negyvenöt százalék nem kapott korábbi kezelést előrehaladott melanoma ellen. Húsz betegnél (39%) jelentettek BRAF mutációt. A BRAF mutáns daganatokban szenvedő betegek közül 10 (50%) részesült korábban BRAF-gátló kezelésben.

Az elsődleges hatásossági végpont mutatója az összesített válaszarány (ORR) volt, amelyet független vizsgálat határozott meg a szolid tumorokban a hatást mérő kritériumok (RECIST) 1.1 változata alapján. A másodlagos hatásossági végpont mutatói a betegség kontroll-arány (DCR, disease control rate, beleértve a teljes választ, a részleges választ és a stabil betegséget), a válasz időtartama, a progresszió-mentes túlélés (PFS) és a teljes túlélés (OS) voltak. A tumorválaszt 12 hetes időközönként vizsgálták. Az 5. táblázat a legfontosabb hatásossági mutatókat foglalja össze az ipilimumabbal korábban már kezelt vagy korábban nem kezelt, pembrolizumabot kapó betegeknél, a javasolt adag esetében.

5. táblázat: A 3 hetente adagolt 2 mg/ttkg pembrolizumabra adott válasz a nem reszekábilis vagy metasztatikus melanómában szenvedő betegek esetében a KEYNOTE-001 vizsgálatban

Végpont	2 mg/ttkg pembrolizumab 3 hetente korábban ipilimumabbal kezelt betegeknél n = 89	2 mg/ttkg pembrolizumab 3 hetente korábban ipilimumabbal nem kezelt betegeknél n = 51
Legjobb összesített válaszarány* az IRO alapján†		
Összesített válaszarány (ORR) %, (95% CI)	25% (16; 35)	33% (21; 48)
Teljes válasz	3%	10%
Részleges válasz	21%	24%
Betegség kontroll-arány (%)‡	49%	49%
Válasz időtartama§		
Medián érték hónapban kifejezve (tartomány)	Nem érték el (2,8+, 14,3+)	Nem érték el (1,6+, 13,8+)
% folyamatban van	86%¶	82%#
Progresszió-mentes túlélés (PFS)		
Medián érték hónapokban kifejezve (95% CI)	4,9 (2,8; 8,3)	5,5 (2,8; 14,0)
Progressziómentes túlélés a 6. hónapnál	43%	50%
Teljes túlélés (OS)		
Medián érték hónapokban kifejezve (95% CI)	Nem érték el (11, nem áll rendelkezésre)	Nem érték el (14, nem áll rendelkezésre)
Teljes túlélési (OS) arány a 12. hónapnál	60%	72%

* Beleértve azokat a betegeket, akiknek a vizsgálat megkezdésekor független radiológiai vizsgálat által megállapított mérhető betegsége nem volt

† IRO = Integrált radiológiai és onkológiai értékelés a RECIST 1.1 felhasználásával

‡ A stabil betegséget vagy ennél jobb terápiás választ adó legjobb reakció alapján

§ Olyan betegeket alapul véve, akiknél a választ független értékelés erősítette meg, a válasz első feljegyzett dátumától kezdődően; n = 22 a korábban ipilimumabbal kezelt betegeknél; n = 17 a korábban ipilimumab kezelésben nem részesült betegeknél

¶ A válaszadókat a kezelés megkezdése után minimum 12 hónapig követték

A válaszadókat a kezelés megkezdése után minimum 15 hónapig követték

Az eredmények a 10 mg/ttkg pembrolizumabot 3 hetente kapó, korábban ipilimumabbal kezelt betegeknél (n = 84) illetve az ipilimumabbal korábban nem kezeltéknél (n = 52) hasonlóak voltak azokhoz a betegekéhez, akik 2 mg/ttkg pembrolizumabot kaptak 3 hetente.

Alpopulációs elemzések

BRAF mutáció-státusz

Elvégezték a KEYNOTE-002 alcsoport elemzését a BRAF vad típust (n = 415; 77%) vagy a korábban BRAF-kezelésben részesülő, BRAF mutációt (n = 125; 23%) hordozó betegeknél. A progressziómentes túlélés relatív hazárd (HR) értéke (összesített pembrolizumab adatok [2 mg/ttkg vagy 10 mg/ttkg 3 hetente] a kemoterápiához képest 0,51 (95% CI: 0,41; 0,65) volt a BRAF vad típust hordozóknál és 0,56 (95% CI: 0,37; 0,85) volt a korábban BRAF-kezelésben részesülő, BRAF mutációt hordozóknál. A progressziómentes túlélés relatív hazárd értéke a 3 hetente adott 2 mg/ttkg pembrolizumabnál a kemoterápiához képest 0,51 (95% CI: 0,39; 0,67) volt a BRAF vad típust hordozóknál és 0,74 (95% CI: 0,46; 1,18) a korábban BRAF-kezelésben részesülő BRAF mutációt hordozóknál. A teljes túlélés relatív hazárd értéke az összesített pembrolizumab-adatok tekintetében a kemoterápiához képest 0,83 (95% CI: 0,60; 1,15) volt a BRAF vad típust hordozóknál és 0,82 (95% CI: 0,47; 1,43) volt a korábban BRAF-kezelésben részesülő BRAF mutációt hordozóknál. A teljes túlélés relatív hazárd értéke a 3 hetente adott 2 mg/ttkg pembrolizumabnál a kemoterápiához

képeket 0,80 (95% CI: 0,55; 1,18) volt a BRAF vad típust hordozóknál és 1,03 (95% CI: 0,55; 1,91) volt a korábban BRAF-kezelésben részesülő BRAF mutációt hordozóknál. Az összesített válaszarány az összevont pembrolizumab-adatok, és a 3 hetente adott 2 mg/ttkg pembrolizumabra vonatkozó adatok tekintetében a kemoterápiával összehasonlítva 27% és 25% volt, szemben a 6%-kal a BRAF vad típusát hordozóknál, illetve 12% és 9% volt szemben a 0%-kal a korábban BRAF-kezelésben részesülő, BRAF mutációt hordozóknál.

Elvégezték a KEYNOTE-006 alcsoport elemzését a BRAF vad típust (n = 525; 63%), a korábbi BRAF-kezelés nélküli BRAF mutációt (n = 163; 20%) és korábban BRAF-kezelésben részesülő BRAF mutációt hordozó betegeknél (n = 139; 17%). A progressziómentes túlélés relatív házárd értékei (összesített pembrolizumab adatok [10 mg/ttkg 2 vagy 3 hetente] szemben az ipilimumabbal) 0,57 (95% CI: 0,45; 0,73) volt a BRAF vad típust hordozóknál, 0,50 (95% CI: 0,32; 0,77) volt a korábbi BRAF-kezelés nélküli, BRAF mutációt hordozóknál, és 0,73 (95% CI: 0,48; 1,11) volt a korábban BRAF-kezelésben részesülő, BRAF mutációt hordozóknál. A teljes túlélés relatív házárd értéke az összesített pembrolizumab-adatok tekintetében az ipilimumabbal szemben 0,61 (95% CI: 0,46; 0,82) volt a BRAF vad típust hordozóknál, 0,69 (95% CI: 0,33; 1,45) volt a korábbi BRAF-kezelés nélküli, BRAF mutációt hordozóknál, és 0,75 (95% CI: 0,45; 1,26) volt a korábban BRAF-kezelésben részesülő, BRAF mutációt hordozóknál. Az összesített válaszarány az összesített pembrolizumab-adatok tekintetében az ipilimumabhoz képest 34% volt szemben a 13%-kal a BRAF vad típust hordozóknál, 41% volt szemben a 13%-kal a korábbi BRAF-kezelés nélküli, BRAF mutációt hordozóknál, és 21% volt szemben a 6%-kal a korábban BRAF-kezelésben részesülő, BRAF mutációt hordozóknál.

PD-L1 státusz

Elvégezték a KEYNOTE-002 alcsoport elemzését PD-L1 pozitív betegeknél (Allred-féle pontozás szerint ≥ 2 -es pontszám, amely a tumorsejtek $\geq 1\%$ -ában a PD-L1 membránon való expresszióját jelenti) a PD-L1 negatívokhoz képest (Allred pontszám 0 vagy 1). A PD-L1 expressziót retrospektíven vizsgálták a 22C3 PD-L1-elleni antitesttel végzett immunhisztokémiai assay vizsgálatokkal. A PD-L1 expresszió szempontjából értékelhető betegek (78%) közül 69% (n = 291) volt PD-L1 pozitív, és 31% (n = 130) volt PD-L1 negatív. A progressziómentes túlélés relatív házárd értéke (összesített pembrolizumab adatok [2 mg/ttkg vagy 10 mg/ttkg 3 hetente] a kemoterápiához képest) 0,52 (95% CI: 0,39; 0,68) volt a PD-L1 pozitív betegeknél, és 0,60 (95% CI: 0,38; 0,94) volt a PD-L1 negatív betegeknél. A progressziómentes túlélés relatív házárd értéke a 3 hetente adott 2 mg/ttkg pembrolizumabnál a kemoterápiához képest 0,54 (95% CI: 0,39; 0,75) volt a PD-L1 pozitív betegeknél, és 0,89 (95% CI: 0,53; 1,50) volt a PD-L1 negatív betegeknél. A teljes túlélés relatív házárd értéke az összesített pembrolizumab-adatok tekintetében a kemoterápiához képest 0,82 (95% CI: 0,55; 1,23) volt a PD-L1 pozitív betegeknél, és 0,77 (95% CI: 0,43; 1,37) volt a PD-L1 negatív betegeknél. A teljes túlélés relatív házárd értéke a 3 hetente adott 2 mg/ttkg pembrolizumabnál a kemoterápiához képest 0,93 (95% CI: 0,58; 1,49) volt a PD-L1 pozitív betegeknél, és 1,19 (95% CI: 0,58; 2,46) volt a PD-L1 negatív betegeknél. Az összesített válaszarány az összevont pembrolizumab-adatok és a 3 hetente adott 2 mg/ttkg pembrolizumabra vonatkozó adatok tekintetében a kemoterápiával összehasonlítva 26% és 23% volt, szemben a 4%-kal képest a PD-L1 pozitív betegeknél, és 15% és 11% volt, szemben a 8%-kal a PD-L1 negatív betegeknél.

Elvégezték a KEYNOTE-006 alcsoport elemzését a PD-L1 pozitív betegeknél (n = 671; 80%) a PD-L1 negatívokkal összehasonlítva (n = 150; 18%). A PD-L1 expresszió szempontjából értékelhető betegek (98%) közül 82% volt PD-L1 pozitív, és 18% volt PD-L1 negatív. A progressziómentes túlélés relatív házárd értéke (összesített pembrolizumab adatok [10 mg/ttkg 2 vagy 3 hetente] az ipilimumabhoz képest) 0,53 (95% CI: 0,43; 0,65) volt a PD-L1 pozitív betegeknél, és 0,73 (95% CI: 0,47; 1,11) volt a PD-L1 negatív betegeknél. A teljes túlélés relatív házárd értéke az összesített pembrolizumab-adatokra az ipilimumabhoz képest 0,56 (95% CI: 0,43; 0,73) volt a PD-L1 pozitív betegeknél, és 0,95 (95% CI: 0,56; 1,62) a PD-L1 negatív betegeknél. Az összesített válaszarány az összevont pembrolizumab csoportot az ipilimumab csoporttal összehasonlítva 37% volt szemben a 12%-kal a PD-L1 pozitív betegeknél, és 18% volt, szemben a 11%-kal a PD-L1 negatív betegeknél.

Ocularis melanoma

A 20, KEYNOTE-001-es vizsgálatban résztvevő, ocularis melanomában szenvedő betegnél nem jelentettek objektív választ; 6 betegnél jelentettek stabil betegséget.

Gyermekek

Az Európai Gyógyszerügynökség a gyermekek esetén minden korosztálynál halasztást engedélyez a pembrolizumab vizsgálati eredményeinek benyújtási kötelezettségét illetően a rosszindulatú daganatok (kivéve az idegrendszer, a vérképző- és nyirokszövetek) kategóriájába tartozó valamennyi betegség kezelésében (lásd 4.2 pont, gyermekgyógyászati alkalmazásra vonatkozó információk).

5.2 Farmakokinetikai tulajdonságok

A pembrolizumab farmakokinetikai tulajdonságait 1622, olyan metasztatikus vagy nem reszekábilis melanomában vagy karcinomában szenvedő betegnél vizsgálták, akik 2 vagy 3 hetente 1 és 10 mg/ttkg közötti dózist kaptak.

Felszívódás

A pembrolizumab intravénásan kerül beadásra, így a biohasznosulása azonnali és teljes mértékű.

Eloszlás

A korlátozott extravascularis eloszlásnak megfelelően a pembrolizumab eloszlásának mértéke a dinamikus egyensúlyi állapotban kicsi (~7 l; CV: 19%). Ahogyan az egy antitesttől várható, a pembrolizumab nem kötődik specifikusan a plazmafehérjékhez.

Biotranszformáció

A pembrolizumab nem-specifikus útvonalon katabolizálódik; clearance-éhez a metabolizmus nem járul hozzá.

Elimináció

A pembrolizumab szisztémás clearance-e ~0,2 l/nap (CV: 37%) és a terminális felezési idő ($t_{1/2}$) ~27 nap (CV: 38%).

Linearitás/nem-linearitás

A pembrolizumab expozíció csúcskoncentrációval (C_{max}) vagy a plazmakoncentráció-idő görbe alatti területtel (AUC) kifejezve dózisarányosan emelkedett a hatássági dózistartományon belül. Ismételt adagolásakor a pembrolizumab clearance az időtől függetlennek bizonyult, és 3 hetente alkalmazva a szisztémás akkumulációja körülbelül 2,2-szeres volt. A pembrolizumab dinamikus egyensúly-közeli koncentrációi a 19. héten alakultak ki; a C_{min} átlagértéke 19 hétnél hozzávetőlegesen 26 µg/ml volt 3 hetente adott 2 mg/ttkg dózis esetén.

Különleges betegcsoportok

Populációs farmakokinetikai elemzésekkel vizsgálták a különböző kovariánsok hatását a pembrolizumab farmakokinetikájára. Növekvő testsúly esetén emelkedett a pembrolizumab clearance-e, a jelentkező expozíciós eltérések a mg/ttkg alapú adagolással megfelelően kezelhetők. Az alábbi tényezőknek nem volt klinikailag jelentős hatásuk a pembrolizumab clearance-ére: életkor (15-94 éves tartomány), nem, enyhe vagy közepesen súlyos vesekárosodás, enyhe májkárosodás, illetve tumorterhelés. A rassz hatása nem volt megállapítható a nem fehérbőrű etnikai csoportokban elérhető korlátozott mennyiségű adat miatt.

Vesekárosodás

Enyhe és közepesen súlyos vesekárosodásban szenvedő betegeknél populációs farmakokinetikai elemzésekkel vizsgálták a vesekárosodás pembrolizumab clearance-ére gyakorolt hatását a normál vesefunkciójú betegekhez képest. Az enyhe és közepesen súlyos vesekárosodásban szenvedő betegeknél nem találtak klinikailag jelentős eltéréseket a pembrolizumab clearance-ében a normál vesefunkciójú betegekhez képest. A pembrolizumabot nem vizsgálták súlyos vesekárosodásban szenvedő betegeknél.

Májkárosodás

Enyhe májkárosodásban szenvedő betegeknél (az Amerikai Nemzeti Rákkutató Intézet májműködési zavarra vonatkozó kritériumai alapján meghatározva) populációs farmakokinetikai elemzésekkel vizsgálták a májkárosodás pembrolizumab clearance-ére gyakorolt hatását a normál májfunkciójú betegekhez képest. Az enyhe májkárosodásban szenvedő betegeknél nem találtak klinikailag jelentős eltéréseket a pembrolizumab clearance-ében a normál májfunkciójú betegekhez képest. A pembrolizumabot nem vizsgálták közepesen súlyos, illetve súlyos májkárosodásban szenvedő betegeknél (lásd 4.2 pont).

5.3 A preklinikai biztonságossági vizsgálatok eredményei

A pembrolizumab biztonságosságát egy 1 hónapos és egy 6 hónapos ismételt adagolású toxicitási vizsgálatban értékelték cynomolgus majmokkal, amelyek intravénásan 6, 40 vagy 200 mg/ttkg adagot kaptak hetente egyszer az egyhónapos vizsgálatban, és kéthetente egyszer a hathónapos vizsgálatban, amelyet egy 4 hónapos kezelésmentes időszak követett. Toxikológiai jelentős eredményt nem figyeltek meg, illetve a „mellékhatást még nem okozó szint” (NOAEL, no observed adverse effect level) mindkét vizsgálatban legalább 200 mg/ttkg volt, amely a legmagasabb klinikailag vizsgált adag esetén (10 mg/ttkg) a humán expozíció 19-szerese.

Állatokon nem végeztek reprodukciós vizsgálatokat a pembrolizumabbal. A PD-1/PD-L1 útvonalról azt gondolják, hogy szerepe van a magzattal szembeni tolerancia fenntartásában a terhesség alatt. Murin terhességi modelleken kimutatták, hogy a PD-L1 jelátvitel gátlása zavarja a magzattal szembeni toleranciát és a magzatvesztés emelkedését eredményezi. Ezek az eredmények azt a potenciális kockázatot jelzik, hogy a KEYTRUDA-kezelés terhesség alatti alkalmazása magzati károsodáshoz vezethet, beleértve a vetélések és a halvaszületések arányának növekedését.

Termékenységi vizsgálatokat nem végeztek a pembrolizumabbal. A majmokon végzett 1 hónapos és 6 hónapos ismételt adagolású toxikológiai vizsgálatok nem mutattak ki számottevő hatásokat a hím és nőstény reprodukciós szervekben. Az ezekben a vizsgálatokban szereplő állatok közül azonban sok nem volt szexuálisan érett.

6. GYÓGYSZERÉSZETI JELLEMZŐK

6.1 Segédanyagok felsorolása

L-hisztidin
L-hisztidin-hidroklorid-monohidrát
Szacharóz
Poliszorbát 80

6.2 Inkompatibilitások

Kompatibilitási vizsgálatok hiányában ez a gyógyszer nem keverhető más gyógyszerekkel, kivéve a 6.6 pontban említetteket.

6.3 Felhasználhatósági időtartam

Bontatlan injekciós üveg
2 év

A feloldást követően

A feloldott és hígított oldat kémiai és fizikai stabilitása 24 órán át szobahőmérsékleten (legfeljebb 25°C-on) igazolt. Mikrobiológiai szempontból a készítményt azonnal fel kell használni. A feloldott vagy hígított oldatot nem szabad fagyasztani. Amennyiben a készítmény nem kerül azonnal felhasználásra, a beadás előtti tárolási időért és annak körülményeiért a felhasználó a felelős, és a tárolási idő nem lehet hosszabb, mint összesen 24 óra. Ebből a 24 órából legfeljebb 6 órán keresztül

lehet a készítményt szobahőmérsékleten (legfeljebb 25°C-on) tárolni. A tárolási idő fennmaradó részében a készítményt 2°C - 8°C között kell tartani. A hűtést követően meg kell várni, hogy felhasználás előtt az injekciós üveg és/vagy az infúziós zsák szobahőmérsékletűre melegedjen.

6.4 Különleges tárolási előírások

Hűtőszekrényben (2°C - 8°C) tárolandó.

A gyógyszer feloldás és hígítás utáni tárolására vonatkozó előírásokat lásd a 6.3 pont pontban.

6.5 Csomagolás típusa és kiszerelése

15 ml-es I. típusú üvegből készült, 50 mg pembrolizumabot tartalmazó injekciós üveg, szürke brómbutil dugóval, alumínium zárókupakkal és avokádósínű, lepattintható tetővel.

Minden dobozban egy injekciós üveg van.

6.6 A megsemmisítésre vonatkozó különleges óvintézkedések és egyéb, a készítmény kezeléssel kapcsolatos információk

Elkészítés és beadás

- Feloldás előtt a liofilizált port tartalmazó injekciós üveg legfeljebb 24 órán át tartható hűtés nélkül (legfeljebb 25°C-on).
- Aszeptikusan adjon hozzá 2,3 ml injekcióhoz való vizet, hogy 25 mg/ml (pH 5,2-5,8) KEYTRUDA oldatot kapjon.
- A habképződés elkerülése érdekében a vizet ne közvetlenül a liofilizált porra irányítsa, hanem az injekciós üveg falára.
- Lassan forgassa az injekciós üveget, hogy a liofilizált por feloldódjon. Várjon legfeljebb 5 percet a buborékok eltűnéséig. Ne rázza fel az injekciós üveget!
- A parenterálisan alkalmazott gyógyszereknél a beadás előtt meg kell nézni, hogy nem láthatók-e bennük részecskék, illetve elszíneződés. A feloldott KEYTRUDA áttetsző vagy enyhén opaleszkáló, színtelen vagy halványsárga oldat. Ha látható részecskéket észlel, semmisítse meg az injekciós üveget.
- Szívja fel a szükséges mennyiségű, legfeljebb 2 ml (50 mg) KEYTRUDA-t, és töltsé át a 0,9%-os nátrium-kloridot vagy 5%-os glükózt tartalmazó infúziós zsákba a hígított oldat elkészítéséhez. A végleges koncentrációnak 1 és 10 mg/ml között kell lennie. Óvatos felfordítással elegyítse a hígított oldatot.
- A feloldott és hígított oldat kémiai és fizikai stabilitása 24 órán át szobahőmérsékleten (legfeljebb 25°C-on) igazolt. Mikrobiológiai szempontból a készítményt haladéktalanul fel kell használni. A feloldott vagy hígított oldatot nem szabad fagyasztani. Amennyiben a készítmény nem kerül azonnal felhasználásra, a beadás előtti tárolási időért és annak körülményeiért a felhasználó a felelős, és a tárolási idő nem lehet hosszabb, mint összesen 24 óra. Ebből a 24 órából legfeljebb 6 órán keresztül lehet a készítményt szobahőmérsékleten (legfeljebb 25°C-on) tárolni. A tárolási idő fennmaradó részében a készítményt 2°C - 8°C között kell tartani. A hűtést követően meg kell várni, hogy felhasználás előtt az injekciós üveg és/vagy az infúziós zsák szobahőmérsékletűre melegedjen. Intravénásan, 30 perc alatt adja be az infúziós oldatot steril, pirogén-mentes, alacsony proteinkötésű 0,2-5 µm-es beépített- vagy kiegészítő szűrővel ellátott infúziós szerelékkel alkalmazva.
- Nem szabad egy időben, ugyanazon az infúziós szereléken keresztül, más gyógyszerekkel együtt alkalmazni.
- A KEYTRUDA egyszeri alkalmazásra való. Az injekciós üvegben megmaradt, fel nem használt mennyiséget meg kell semmisíteni.

Bármilyen fel nem használt készítmény, illetve hulladékanyag megsemmisítését a helyi előírások szerint kell végrehajtani.

7. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJA

Merck Sharp & Dohme Limited
Hertford Road
Hoddesdon
Hertfordshire EN11 9BU
Nagy-Britannia

8. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/15/1024/001

**9. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY ELSŐ KIADÁSÁNAK/
MEGÚJÍTÁSÁNAK DÁTUMA**

A forgalomba hozatali engedély első kiadásának dátuma: 2015. július 17.

10. A SZÖVEG ELLENŐRZÉSÉNEK DÁTUMA

A gyógyszerről részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján (<http://www.ema.europa.eu>) található.

II. MELLÉKLET

- A. A BIOLÓGIAI EREDETŰ HATÓANYAG GYÁRTÓJA ÉS A GYÁRTÁSI TÉTELEK VÉGFELSZABADÍTÁSÁÉRT FELELŐS GYÁRTÓ**
- B. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK AZ ELLÁTÁS ÉS HASZNÁLAT KAPCSÁN**
- C. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY EGYÉB FELTÉTELEI ÉS KÖVETELMÉNYEI**
- D. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK A GYÓGYSZER BIZTONSÁGOS ÉS HATÉKONY ALKALMAZÁSÁRA VONATKOZÓAN**

A. A BIOLÓGIAI EREDETŰ HATÓANYAG GYÁRTÓJA ÉS A GYÁRTÁSI TÉTELEK VÉGFELSZABADÍTÁSÁÉRT FELELŐS GYÁRTÓ

A biológiai eredetű hatóanyag gyártójának neve és címe

MedImmune, LLC Frederick Manufacturing Center (FMC)
633/636/660 Research Court Frederick
MD 21703-8619, Amerikai Egyesült Államok

A gyártási tételek végfelszabadításáért felelős gyártó neve és címe

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

B. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK AZ ELLÁTÁS ÉS HASZNÁLAT KAPCSÁN

Korlátozott érvényű orvosi rendelvényhez kötött gyógyszer (lásd I. Melléklet: Alkalmazási előírás, 4.2 pont).

C. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY EGYÉB FELTÉTELEI ÉS KÖVETELMÉNYEI

• Időszakos gyógyszerbiztonsági jelentések

Erre a készítményre az időszakos gyógyszerbiztonsági jelentéseket a 2001/83/EK irányelv 107c. cikkének (7) bekezdésében megállapított és az európai internetes gyógyszerportálon nyilvánosságra hozott uniós referencia-időpontok listája (EURD lista), illetve annak bármely későbbi frissített változata szerinti követelményeknek megfelelően kell benyújtani.

A forgalomba hozatali engedély jogosultja erre a készítményre az első időszakos gyógyszerbiztonsági jelentést az engedélyezést követő 6 hónapon belül köteles benyújtani.

D. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK A GYÓGYSZER BIZTONSÁGOS ÉS HATÉKONY ALKALMAZÁSÁRA VONATKOZÓAN

• Kockázatkezelési terv

A forgalomba hozatali engedély jogosultja kötelezi magát, hogy a forgalomba hozatali engedély 1.8.2 moduljában leírt, jóváhagyott kockázatkezelési tervben, illetve annak jóváhagyott frissített verzióiban részletezett, kötelező farmakovigilanciái tevékenységeket és beavatkozásokat elvégzi.

A frissített kockázatkezelési terv benyújtandó a következő esetekben:

- ha az Európai Gyógyszerügynökség ezt indítványozza;
- ha a kockázatkezelési rendszerben változás történik, főként azt követően, hogy olyan új információ érkezik, amely az előny/kockázat profil jelentős változásához vezethet, illetve (a biztonságos gyógyszeralkalmazásra vagy kockázat-minimalizálásra irányuló) újabb, meghatározó eredmények születnek.

• Kockázat-minimalizálásra irányuló további intézkedések

A KEYTRUDA bevezetése előtt valamennyi tagállamban a forgalomba hozatali engedély jogosultjának egyeztetnie kell az illetékes nemzeti hatósággal az oktatási program tartalmát és

formáját, beleértve a kommunikációs eszközöket, a terjesztés módját, valamint a program bármely egyéb szempontját.

Az oktatási program célja a fokozott figyelemfelhívás a potenciálisan előforduló, a KEYTRUDA alkalmazásával kapcsolatos:

- immunrendszerrel összefüggő mellékhatásokra,
- infúzióval összefüggő reakciókra,

kezelésük módjára, valamint a betegek és/vagy gondozóik fokozott figyelemfelhívása azokra a jelekre és tünetekre, amelyek ezeknek a mellékhatásoknak korai felismerését/azonosítását teszik lehetővé.

A forgalomba hozatali engedély jogosultja biztosítja, hogy minden tagállamban, ahol a KEYTRUDA-t forgalmazzák, minden olyan egészségügyi szakember és beteg/gondozó, aki várhatóan a KEYTRUDA-t felírja illetve alkalmazza, el tudja érni/megkapja a következő oktatási csomagot:

- Orvosoknak szóló oktatóanyag
- Betegeknek szóló oktatóanyag

Az orvosoknak szóló oktatóanyagnak tartalmaznia kell:

- az alkalmazási előírást
- a gyakori kérdéseket tartalmazó tájékoztató füzetet egészségügyi szakemberek részére

A gyakori kérdéseket tartalmazó, egészségügyi szakembereknek szóló tájékoztató füzetnek az alábbi kulcsfontosságú elemeket kell tartalmaznia:

A fontos, immunrendszerrel összefüggő mellékhatások és tüneteik felsorolása, beleértve az óvintézkedéseket és a kezelést is, az alkalmazási előírás 4.4 pontja szerint:

- Immunrendszerrel összefüggő mellékhatások
 - Pneumonitis
 - Colitis
 - Hepatitis
 - Nephritis
 - Súlyos endokrin betegségek, beleértve a hypophysitist (beleértve a hypopituitarismust és a másodlagos mellékvese-elégtelenséget), az 1-es típusú diabetes mellitust, a diabeteses ketoacidosis, a hypothyreosist, a hyperthyreosist és a thyreoiditist is
 - Egyéb, immunrendszerrel összefüggő mellékhatások, beleértve az uveitist, a myositist, a pancreatitist, a súlyos bőrreakciókat, a Guillain-Barré szindrómát is
 - Infúzióval kapcsolatos reakciók
- Annak részletezése, hogyan kell megfelelő monitorozással és kezeléssel minimalizálni a biztonságossági aggályokat
 - Emlékeztető a Betegeknek szóló tájékoztató füzet és Betegkártya átadásáról

A betegeknek szóló oktatóanyagnak tartalmaznia kell:

- a Betegeknek szóló tájékoztató füzetet
- a Betegkártyát

A Betegeknek szóló tájékoztató füzetnek és a Betegkártyának az alábbi kulcsfontosságú elemeket kell tartalmaznia:

- Az immunrendszerrel összefüggő mellékhatások fő jeleinek és tüneteinek leírása, és a kezelőorvos azonnali értesítésének jelentősége a tünetek megjelenésekor
- Annak fontossága, hogy a beteg ne kísérelje meg önmaga kezelni bármelyik tünetét előzetes orvosi konzultáció nélkül
- Annak fontossága, hogy a beteg mindig magával vigye a betegkártyát, és minden orvosi vizit során (a gyógyszer felíró orvos kivételével) bemutassa azt az orvosnak (pl. sürgősségi ellátást végző orvosok).

A kártya emlékezteti a betegeket azokra a fő tünetekre, amelyeket azonnal jelenteni kell a kezelőorvosnak vagy a gondozást végző egészségügyi szakembernek. Szerepel rajta hely a

kezelőorvos elérhetőségének feljegyzésére és a többi orvosnak szánt figyelmeztetés, miszerint a beteget KEYTRUDA-val kezelik

• **Forgalomba hozatalt követő intézkedések teljesítésére vonatkozó speciális kötelezettség**

A forgalomba hozatali engedély jogosultjának a megadott határidőn belül meg kell tennie az alábbi intézkedéseket:

Leírás	Lejárat napja
<p>1. Forgalomba hozatalt követő hatásossági vizsgálatok: A forgalomba hozatali engedély jogosultjának be kell nyújtania a végleges vizsgálati jelentést a P002 vizsgálatról (randomizált, fázis II vizsgálat az MK-3475 alkalmazásával kemoterápiával szemben, előrehaladott melanomában szenvedő betegeknél – Végleges vizsgálati jelentés)</p>	<p>2017. I. negyedév</p>
<p>2. Forgalomba hozatalt követő hatásossági vizsgálatok: A forgalomba hozatali engedély jogosultjának be kell nyújtania a végleges vizsgálati jelentést a P006 vizsgálatról (multicentrikus, randomizált, kontrollált, három karú, fázis III vizsgálat a biztonságosság és hatásosság értékelésére előrehaladott melanomában szenvedő betegeknél, az MK-3475 két adagolási sémáját ipilimumabbal összehasonlítva – Végleges vizsgálati jelentés)</p>	<p>2017. I. negyedév</p>
<p>3. Forgalomba hozatalt követő hatásossági vizsgálatok: A BRAF V600 mutáns és a PD-L1 negatív betegek alcsoportjában a javasolt adaggal folytatott kezelés előnyének igazolása érdekében a forgalomba hozatali engedély jogosultjának be kell nyújtania a P001 és P002 vizsgálatokból származó frissített elemzéseket:</p> <ul style="list-style-type: none"> • A P002 végleges elemzéséből származó frissített hatásossági adatok a 2 mg/ttkg és a 10 mg/ttkg dózist háromhetente kapó betegek alcsoportjainak összehasonlításával • A 2 mg/ttkg és 10 mg/ttkg dózist háromhetente kapó betegek alcsoportjainak összehasonlításából származó hatásossági adatok a P001 vizsgálatban, a 2014. október 18-ig kapott adatok felhasználásával a P001 B2 és D részeiből dózisszint szerint. 	<p>2017. I. negyedév</p> <p>2015. III. negyedév</p>
<p>4. A pembrolizumab hatásosságának jelzéséhez használt biomarkerek prediktív értékének további tanulmányozása szükséges, különösképp:</p> <p>Habár az előrehaladott melanomában szenvedő betegeknél a PD-L1 státusz prediktív a válasz vonatkozásában, tartós választ észleltek PD-L1 negatív betegeknél is. Az immunhisztokémiailag igazolt PD-L1 expresszió státuszon kívül további, a pembrolizumab hatásosságára prediktív biomarkerek (pl. PD-L2, RNS jellemzők, stb.) vizsgálata szükséges, a PD-L1 expresszió mintázatára vonatkozó, a folyamatban lévő melanoma vizsgálatokból (P001, P002 és P006) származó további információval együtt:</p> <ul style="list-style-type: none"> • PD-L1 immunhisztokémiai festődésének összehasonlítása archív és frissen kinyert szövetekben • PD-L1 immunhisztokémia összehasonlítása kezelés előtti és utáni tumorszövetekben • Adatok a Nanostring RNS gén jellemzőiről • PD-L2 immunhisztokémiai festődése • Adatok az RNS és proteomikus szérum profilozásról • Adatok az immunológiai sejt profilozásról (perifériás vér) 	<p>2017. I. negyedév</p>

III. MELLÉKLET
CÍMKESZÖVEG ÉS BETEGTÁJÉKOZTATÓ

A. CÍMKESZÖVEG

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

KÜLSŐ DOBOZ

1. A GYÓGYSZER NEVE

KEYTRUDA 50 mg por oldatos infúzióhoz való koncentrátumhoz
pembrolizumab

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

Egy port tartalmazó injekciós üveg 50 mg pembrolizumabot tartalmaz. Feloldás után 1 ml koncentrátum 25 mg pembrolizumabot tartalmaz.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

Segédanyagok: L-hisztidin, L-hisztidin-hidroklorid-monohidrát, szacharóz, poliszorbát 80.

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

por oldatos infúzióhoz való koncentrátumhoz
1 db injekciós üveg

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Intravénás alkalmazás.
Kizárólag egyszeri alkalmazásra.
Használat előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELLY SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

8. LEJÁRATI IDŐ

EXP

Az elkészített oldatot tartalmazó injekciós üveg és/vagy a hígított oldatot tartalmazó infúziós zsák összesen legfeljebb 24 órán át tárolható hűtőszekrényben (2°C - 8°C).

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

Hűtőszekrényben (2°C - 8°C) tárolandó.

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN

11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME

Merck Sharp & Dohme Limited
Hertford Road, Hoddesdon
Hertfordshire EN11 9BU
Nagy-Britannia

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/15/1024/001 (1 db injekciós üveg)

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

14. A GYÓGYSZER RENDELHETŐSÉGE

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK

16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK

Braille-írás feltüntetése alól felmentve.

A KIS KÖZVETLEN CSOMAGOLÁSI EGYSÉGEKEN MINIMÁLISAN FELTÜNTETENDŐ ADATOK

INJEKCIÓS ÜVEG

1. A GYÓGYSZER NEVE ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

KEYTRUDA 50 mg por oldatos infúzióhoz való koncentrátumhoz
pembrolizumab
Intravénás alkalmazás
iv.

2. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK

3. LEJÁRATI IDŐ

EXP

4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

5. A TARTALOM SÚLYRA, TÉRFOGATRA, VAGY EGYSÉGRE VONATKOZTATVA

6. EGYÉB INFORMÁCIÓK

B. BETEGTÁJÉKOZTATÓ

Betegtájékoztató: Információk a felhasználó számára

KEYTRUDA 50 mg por oldatos infúzióhoz való koncentrátumhoz pembrolizumab

▼ Ez a gyógyszer fokozott felügyelet alatt áll, mely lehetővé teszi az új gyógyszerbiztonsági információk gyors azonosítását. Ehhez Ön is hozzájárulhat a tudomására jutó bármilyen mellékhatás bejelentésével. A mellékhatások jelentésének módjairól a 4. pont végén (Mellékhatások bejelentése) talál további tájékoztatást.

Mielőtt elkezd alkalmazni ezt a gyógyszert, olvassa el figyelmesen az alábbi betegtájékoztatót, mert az Ön számára fontos információt tartalmaz.

- Tartsa meg a betegtájékoztatót, mert a benne szereplő információkra a későbbiekben is szüksége lehet.
- Fontos, hogy a kezelés alatt magánál tartsa a Betegkártyát.
- További kérdéseivel forduljon kezelőorvosához.
- Ha Önnél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa erről kezelőorvosát. Ez a betegtájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. Lásd 4. pont.

A betegtájékoztató tartalma

1. Milyen típusú gyógyszer a KEYTRUDA és milyen betegségek esetén alkalmazható?
2. Tudnivalók a KEYTRUDA alkalmazása előtt
3. Hogyan kell alkalmazni a KEYTRUDA-t?
4. Lehetséges mellékhatások
5. Hogyan kell a KEYTRUDA-t tárolni?
6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

1. Milyen típusú gyógyszer a KEYTRUDA és milyen betegségek esetén alkalmazható

A KEYTRUDA hatóanyaga a pembrolizumab, egy olyan fehérje, amely immunrendszerének segít a daganat leküzdésében.

A KEYTRUDA-t felnőtteknél alkalmazzák egy olyan, melanómának nevezett bőrrák kezelésére, amely szétterjedt vagy műtéttel nem eltávolítható.

2. Tudnivalók a KEYTRUDA-kezelés előtt

Nem kaphat KEYTRUDA-t:

- ha allergiás a pembrolizumabra vagy a gyógyszer (6. pontban „A csomagolás tartalma és egyéb információk” felsorolt) egyéb összetevőjére. Amennyiben nem biztos benne, beszéljen kezelőorvosával.

Figyelmeztetések és óvintézkedések

A KEYTRUDA-kezelés megkezdése előtt forduljon kezelőorvosához vagy a gondozását végző egészségügyi szakemberhez.

A KEYTRUDA-kezelés megkezdése előtt tájékoztassa kezelőorvosát, ha Ön/Önnek:

- autoimmun betegségben szenved (ez olyan állapot, amelyben a szervezet a saját sejtjeit támadja meg)
- tüdőgyulladásban vagy a tüdőgyulladás pneumonitisz nevű formájában szenved
- korábban ipilimumab-kezelésben részesült (mely szintén a melanóma kezelésére szolgáló gyógyszer), és a gyógyszer miatt súlyos mellékhatásokat tapasztalt
- allergiás reakciója volt egyéb monoklonális antitesttel való kezelésre

- a máj krónikus vírusos megbetegedésében szenved vagy szenvedett, ide értve a hepatitisz B (HBV) vagy hepatitisz C (HCV) fertőzést
- humán immundeficiencia vírus (HIV) fertőzése vagy szerzett immunhiányos tünetegyüttese (AIDS) van
- májkárosodásban szenved vagy májátültetésen esett át
- vesekárosodásban szenved vagy veseátültetésen esett át

A KEYTRUDA-kezelés alatt súlyos mellékhatások léphetnek fel Önnél.

Azonnal értesítse vagy keresse fel kezelőorvosát, ha az alábbiak közül bármelyik jelentkezik Önnél. Kezelőorvosa egyéb gyógyszereket adhat Önnek, hogy megelőzze a súlyosabb szövődményeket, és csökkentse az Ön tüneteit. Lehet, hogy kezelőorvosa nem adja be Önnek a KEYTRUDA következő adagját vagy leállítja az Ön KEYTRUDA-kezelését.

- a tüdő gyulladása: ennek jelei és tünetei lehetnek a légszomj, a mellkasi fájdalom vagy a köhögés
- a belek gyulladása: ennek jelei és tünetei lehetnek a hasmenés vagy a szokásosnál gyakoribb székletürítés, fekete, kátrányszerű, ragacsos széklet, illetve véres vagy nyákos széklet, erős hasi fájdalom vagy érzékenységek, hányinger, hányás
- a máj gyulladása: ennek jelei és tünetei lehetnek a hányinger vagy hányás, az étvágy csökkenése, fájdalom a has jobb oldalán, a bőr és a szemfehérje sárgás elszíneződése, sötét színű vizelet, illetve a szokásosnál könnyebben kialakuló vérzés vagy véraláfutás
- a vesék gyulladása: ennek jelei és tünetei lehetnek a megváltozott mennyiségű vagy színű vizelet.
- a hormontermelő mirigyek (különösen a pajzsmirigy, az agyalapi mirigy és a mellékvesék) gyulladása: ennek jelei és tünetei lehetnek a szapora szívverés, fogyás, fokozott izzadás, súlygyarapodás, hajhullás, hidegérzet, székrekedés, a hang mélyülése, izomfájdalmak, szédülés vagy ájulás, tartós vagy szokatlan fejfájás
- 1-es típusú cukorbetegség: ennek jelei és tünetei lehetnek a szokásosnál fokozottabb étvágy vagy szomjúság, gyakoribb vizeletürítési inger vagy fogyás
- szemgyulladás: ennek jele és tünete lehet a látásban bekövetkezett változás
- izomgyulladás: ennek jelei és tünetei lehetnek az izomfájdalom vagy izomgyengeség
- hasnyálmirigy-gyulladás: ennek jelei és tünetei lehetnek a hasfájás, hányinger és hányás
- bőrgyulladás: ennek jele és tünete lehet a kiütés
- az infúzió adásával összefüggő reakciók: ennek jelei és tünetei lehetnek a légszomj, viszketés vagy bőrkiütés, szédülés vagy láz

Gyermekek és serdülők

A KEYTRUDA-t nem szabad gyermekeknél és 18 évesnél fiatalabb serdülőknél alkalmazni.

Egyéb gyógyszerek és a KEYTRUDA

Tájékoztassa kezelőorvosát,

- ha olyan egyéb gyógyszereket szed, amelyek gyengítik az immunrendszerét. Ezek lehetnek például kortikoszteroidok, mint például a prednizon. Ezek a gyógyszerek befolyásolhatják a KEYTRUDA hatását. A KEYTRUDA-kezelés megkezdését követően azonban kezelőorvosa adhat Önnek kortikoszteroidokat, hogy csökkentse a KEYTRUDA-kezelés miatt esetleg fellépő mellékhatásokat.
- a jelenleg vagy nemrégiben szedett, valamint szedni tervezett egyéb gyógyszereiről.

Terhesség

- Terhesség alatt nem kaphat KEYTRUDA-t, kivéve, ha kezelőorvosa kifejezetten javasolja azt.
- Ha Ön terhes, illetve ha fennáll Önnél a terhesség lehetősége vagy gyermeket szeretne, tájékoztassa kezelőorvosát.
- A KEYTRUDA születendő gyermekére ártalmas, sőt életveszélyes lehet.
- Ha Ön nő, és fennáll Önnél a teherbeesés lehetősége, megfelelő fogamzásgátlást kell alkalmaznia a KEYTRUDA-kezelés alatt és az utolsó adag után legalább 4 hónapig.

Szoptatás

- Tájékoztassa kezelőorvosát, ha Ön szoptat.
- A KEYTRUDA-kezelés alatt ne szoptasson.
- Nem ismeretes, hogy a KEYTRUDA kiválasztódik-e az anyatejbe.

A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre

Ne vezessen gépjárművet illetve ne kezeljen gépeket, miután beadták Önnek a KEYTRUDA-t, hacsak nem biztos benne, hogy jól érzi magát. A fáradtság és a gyengeség a KEYTRUDA nagyon gyakori mellékhatásai. Ez hatással lehet a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre.

3. Hogyan kell alkalmazni a KEYTRUDA-t

A KEYTRUDA-t kórházban vagy szakrendelőben kapja meg egy tapasztalt orvos felügyelete alatt.

- Kezelőorvosa infúzióban adja be Önnek a KEYTRUDA-t a vénáján keresztül (intravénás injekció formájában) körülbelül 30 perc alatt, minden 3. héten.
- Kezelőorvosa fogja eldönteni, hogy Önnek hány kezelésre van szüksége.

Mennyi KEYTRUDA-t fog kapni?

Az ajánlott adag 2 mg pembrolizumab testtömeg-kilogrammonként.

Ha kihagyott egy KEYTRUDA-kezelést

- Haladéktalanul hívja fel kezelőorvosát, hogy új időpontot egyeztessenek.
- Nagyon fontos, hogy a gyógyszer egyetlen adagját se hagyja ki.

Ha idő előtt abbahagyja a KEYTRUDA-kezelést

Ha idő előtt abbahagyja a kezelést, a gyógyszer hatása megszűnhet. Ne hagyja abba a KEYTRUDA-kezelést, anélkül, hogy kezelőorvosával ezt megbeszélte volna.

Ha bármilyen további kérdése van a kezeléssel kapcsolatban, kérdezze meg kezelőorvosát.

Ezt az információt a Betegkártyában is megtalálja, amelyet a kezelőorvosa ad Önnek. Fontos, hogy tartsa meg a Betegkártyát és mutassa meg partnerének vagy a gondozóinak.

4. Lehetséges mellékhatások

Mint minden gyógyszer, így ez a gyógyszer is okozhat mellékhatásokat, amelyek azonban nem mindenkinél jelentkeznek.

A KEYTRUDA-kezelés alatt súlyos mellékhatások léphetnek fel Önnél. Lásd 2. pont.

A klinikai vizsgálatok során a következő mellékhatásokat jelentették:

Nagyon gyakori (10 betegből több mint 1-et érinthet)

- hasmenés; hányinger
- viszketés; bőrkiütés; a bőr foltos színvesztése
- ízületi fájdalom
- fáradtság

Gyakori (10 betegből legfeljebb 1-et érinthet)

- a vörösvértestek számának csökkenése
- a pajzsmirigy betegségei; hóhullámok
- étvágycsökkenés
- alvászavar
- fejfájás; az érzés megváltozása; a karok és a lábak zsibbadásával, gyengeségének érzésével, bizsergésével vagy égő fájdalmával járó ideggyulladás; szédülés
- tüdőgyulladás; légszomj; köhögés
- a belek gyulladása; szájszárazság

- a máj gyulladása
- szemszárazság
- hasi fájdalom; székrekedés; hányás
- vörös színű kiemelkedő bőrkiütések, melyek néha hólyagosak; száraz, viszkető bőr; a haj színének megváltozása; hajhullás
- izomfájdalom, -sajgás vagy -érzékenység; izom- vagy csontfájdalom; fájdalom a karokban vagy a lábokban; duzzanattal járó ízületi fájdalom
- duzzanat; szokatlan fáradtság vagy gyengeség; hidegrázás; influenzaszerű megbetegedés; láz
- emelkedett májenzimszintek a vérben
- a gyógyszer infúziójával összefüggő reakció

Nem gyakori (100 betegből legfeljebb 1-et érinthet)

- a vérlemezkek számának csökkenése (a szokásosnál könnyebben kialakuló véraláfutás vagy vérzés); a fehérvérsejtek számának csökkenése (neutrofilek, limfociták, leukociták és eozinofilek)
- az agyalon elhelyezkedő agyalapi mirigy gyulladása, a mellékvesék által termelt hormonok csökkent elválasztása; a pajzsmirigy gyulladása
- 1-es típusú cukorbetegség; a vér csökkent kálium-, nátrium- és kalciumszintje
- görcsroham; erőtlen ség érzése
- szemgyulladás; szemfájdalom, -irritáció, -viszketés vagy -vörösség; zavaró fényérzékenység; foltok látása
- hőmérséklet intolerancia
- magas vérnyomás
- a pajzsmirigy gyulladása
- megvastagodott, időnként pikkelyesen hámló bőrkinövés; aknészerű bőrprobléma; a bőr gyulladása; apró bőrdudorok; duzzanatok vagy sebek; gyulladás okozta érzékeny, vörös dudorok a bőr alatt
- az inakat körülvevő hüvely gyulladása
- vesegyulladás
- a keményítőt lebontó enzim, az amiláz emelkedett szintje; kóros vesefunkciós vizsgálati eredmények; a vér emelkedett kalcium szintje

Ritka (1000 betegből legfeljebb 1-et érinthet)

- a vérlemezkekkel vagy a vörösvértestekkel szembeni gyulladást okozó reakció
- a végtagokban fájdalmat, gyengeséget és bénulást okozó átmeneti ideggyulladás; olyan állapot, amelyben az izmok a szokásosnál könnyebben válnak gyengévé és fáradttá
- a vékonybélben keletkező lyuk

Mellékhatások bejelentése

Ha Önél vagy gyermekénél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa kezelőorvosát, gyógyszerészét vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert. Ez a beteg tájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. A mellékhatásokat közvetlenül a hatóság részére is bejelentheti az [V. függelékben](#) található elérhetőségeken keresztül. A mellékhatások bejelentésével Ön is hozzájárulhat ahhoz, hogy minél több információ álljon rendelkezésre a gyógyszer biztonságos alkalmazásával kapcsolatban.

5. Hogyan kell a KEYTRUDA-t tárolni?

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

A dobozon és az injekciós üveg címkéjén feltüntetett lejárati idő (EXP) után ne alkalmazza ezt a gyógyszert. A lejárati idő az adott hónap utolsó napjára vonatkozik.

Hűtőszekrényben (2°C - 8°C) tárolandó.

A feloldott és hígított oldat kémiai és fizikai stabilitása 24 órán át szobahőmérsékleten (legfeljebb 25°C-on) igazolt. Mikrobiológiai szempontból a készítményt azonnal fel kell használni. A feloldott vagy hígított oldatot nem szabad fagyasztani. Amennyiben a készítmény nem kerül azonnal felhasználásra, a beadás előtti tárolási időért és annak körülményeiért a felhasználó a felelős, és a tárolási idő nem lehet hosszabb, mint összesen 24 óra. Ebből a 24 órából legfeljebb 6 órán keresztül lehet a készítményt szobahőmérsékleten (legfeljebb 25°C-on) tárolni. A tárolási idő fennmaradó részében a készítményt 2°C - 8°C között kell tartani.

Az infúziós oldat fel nem használt részét ne tegye el későbbi felhasználás céljából. Bármilyen fel nem használt készítmény, illetve hulladékanyag megsemmisítését a helyi előírások szerint kell végrehajtani.

6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

Mit tartalmaz a KEYTRUDA

A készítmény hatóanyaga a pembrolizumab. Injekciós üvegenként 50 mg pembrolizumabot tartalmaz.

Feloldás után 1 ml koncentrátum 25 mg pembrolizumabot tartalmaz.

Egyéb összetevők: L-hisztidin, L-hisztidin-hidroklorid-monohidrát, szacharóz és poliszorbát 80.

Milyen a KEYTRUDA külleme és mit tartalmaz a csomagolás

A KEYTRUDA fehér vagy törtfehér színű liofilizált por.

1 db injekciós üveget tartalmazó csomagolásban kerül forgalomba.

A forgalomba hozatali engedély jogosultja

Merck Sharp & Dohme Limited
Hertford Road
Hoddesdon
Hertfordshire EN11 9BU
Nagy-Britannia

Gyártó

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

A készítményhez kapcsolódó további kérdéseivel forduljon a forgalomba hozatali engedély jogosultjának helyi képviselőjéhez:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

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

България

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

MSD Pharma Hungary Kft.
Tel.: +36 1 888 5300
hungary_msd@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 A.Φ.B.E.E.
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

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

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

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

A betegtájékoztató legutóbbi felülvizsgálatának dátuma:

Egyéb információforrások

A gyógyszeréről részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján (<http://www.ema.europa.eu>) található.

Az alábbi információk kizárólag egészségügyi szakembereknek szólnak:

Elkészítés és beadás

- Feloldás előtt a liofilizált port tartalmazó injekciós üveg legfeljebb 24 órán át tárolható hűtés nélkül (legfeljebb 25°C-on).
- Aszeptikusan adjon hozzá 2,3 ml injekcióhoz való vizet, hogy 25 mg/ml (pH 5,2-5,8) KEYTRUDA oldatot kapjon.
- A habképződés elkerülése érdekében a vizet ne közvetlenül a liofilizált porra irányítsa, hanem az injekciós üveg falára.
- Lassan forgassa az injekciós üveget, hogy a liofilizált por feloldódjon. Várjon legfeljebb 5 percet a buborékok eltűnéséig. Ne rázza fel az injekciós üveget!
- A parenterálisan alkalmazott gyógyszereknél a beadás előtt meg kell nézni, hogy nem láthatók-e bennük részecskék, illetve elszíneződés. A feloldott KEYTRUDA áttetsző vagy enyhén opaleszkáló, színtelen vagy halványsárga oldat. Ha látható részecskéket észlel, semmisítse meg az injekciós üveget.
- Szívja fel a szükséges mennyiségű, legfeljebb 2 ml (50 mg) KEYTRUDA-t és töltsé át a 0,9%-os nátrium-kloridot vagy 5%-os glükózt tartalmazó infúziós zsákba a hígított oldat elkészítéséhez. A végleges koncentrációnak 1 és 10 mg/ml között kell lennie. Óvatos felfordítással elegyítse a hígított oldatot.
- A feloldott és hígított oldat kémiai és fizikai stabilitása 24 órán át szobahőmérsékleten (legfeljebb 25°C-on) igazolt. Mikrobiológiai szempontból a készítményt azonnal fel kell használni. A feloldott vagy hígított oldatot nem szabad fagyasztani. Amennyiben a készítmény nem kerül azonnal felhasználásra, a beadás előtti tárolási időért és annak körülményeiért a felhasználó a felelős, és a tárolási idő nem lehet hosszabb, mint összesen 24 óra. Ebből a 24 órából legfeljebb 6 órán keresztül lehet a készítményt szobahőmérsékleten (legfeljebb 25°C-on) tárolni. A tárolási idő fennmaradó részében a készítményt 2°C - 8°C között kell tartani. A hűtést követően meg kell várni, hogy felhasználás előtt az injekciós üvegek és/vagy az infúziós zsákok szobahőmérsékletűre melegedjen. Intravénásan, 30 perc alatt adja be az infúziós oldatot steril, pirogén-mentes, alacsony proteinkötésű 0,2-5 µm-es, beépített vagy kiegészítő szűrővel ellátott infúziós szerelékkel alkalmazva.
- Nem szabad egy időben, ugyanazon az infúziós szereléken keresztül, más gyógyszerekkel együtt alkalmazni.
- A KEYTRUDA egyszeri alkalmazásra való. Az injekciós üvegben megmaradt, fel nem használt mennyiséget meg kell semmisíteni.

Bármilyen fel nem használt készítmény, illetve hulladékanyag megsemmisítését a helyi előírások szerint kell végrehajtani.