

# KEYTRUDA<sup>®</sup>

(pembrolizumab)



MERCK SHARP & DOHME d.o.o.  
Omladinskih brigada (Airport City) 90A/1400  
Beograd-Novi Beograd, Srbija  
tel: 011 44 10 200; fax: 011 44 10 203

Samo za stručnu javnost  
Pre propisivanja, molimo Vas da proučite Sažetak karakteristika leka.

## SKRAĆENI SAŽETAK KARAKTERISTIKA LEKA

Pre propisivanja molimo pročitajte celokupni Sažetak karakteristika leka!

▼ Ovaj lek je pod dodatnim praćenjem. Time se omogućava brzo otkrivanje novih bezbednosnih informacija. Zdravstveni radnici treba da prijave svaku sumnju na neželjeno dejstvo ovog leka. **Naziv leka:** KEYTRUDA 25 mg/mL, koncentrat za rastvor za infuziju **Kvalitativni i kvantitativni sastav:** Jedna bočica sa 4 ml koncentrata sadrži 100 mg pembrolizumaba. Jedan ml koncentrata sadrži 25 mg pembrolizumaba. Pembrolizumab je humanizovano monoklonsko antitelo koje se veže na receptor programirane ćelijske smrti 1 (eng. *programmed cell death-1*, (PD 1)) (izotip IgG4/kapa sa izmjenom u sekvenci za stabilizaciju u Fc regiji) i koje se proizvodi u ćelijama jajnika kineskog hrčka tehnologijom rekombinantne DNK. **Terapijske indikacije:** **1.** Lek KEYTRUDA, kao monoterapija, je indikovano za lečenje uznapredovalog (neresektabilnog ili metastatskog) melanoma kod odraslih. **2.** Lek KEYTRUDA, kao monoterapija, je indikovano za adjuvantno lečenje melanoma stadijuma III kod odraslih pacijenata kod kojih je bolest zahvatila limfne čvorove i koji su podvrgnuti potpunoj resekciji. **3.** Lek KEYTRUDA, kao monoterapija, je indikovano za prvu liniju terapije metastatskog nesitnoćelijskog karcinoma pluća (eng. *non-small cell lung carcinoma*, NSCLC) kod odraslih pacijenata čiji tumori ekspimiraju PD-L1 sa TPS  $\geq 50\%$  (eng. *tumor proportion score* - TPS), i koji nisu pozitivni na tumorske mutacije gena EGFR ili ALK. **4.** Lek KEYTRUDA u kombinaciji sa pemetreksedom i hemioterapijom koja sadrži platinu indikovano je za prvu liniju lečenja metastatskog neskvamoznog nesitnoćelijskog karcinoma pluća kod odraslih čiji tumori nisu pozitivni na mutacije gena EGFR ili ALK. **5.** Lek KEYTRUDA, kao monoterapija, je indikovano za lečenje lokalno uznapredovalog ili metastatskog NSCLC kod odraslih čiji tumori ekspimiraju PD-L1 sa TPS  $\geq 1\%$  i koji su prethodno primili najmanje jedan hemioterapijski protokol. Pacijenti pozitivni na tumorske mutacije gena EGFR ili ALK bi takođe trebalo da prime ciljanu terapiju pre nego što prime lek KEYTRUDA. **6.** Lek KEYTRUDA, kao monoterapija je indikovano za lečenje odraslih pacijenata sa relapsirajućim ili refraktornim klasičnim Hodkin-ovim limfomom (eng. *classical Hodgkin lymphoma* - cHL) kod kojih su autologna transplantacija matičnih ćelija (eng. *autologous stem cell transplant* - ASCT) i lečenje brentuksimab vedotinom (BV) bili neuspešni, ili koji nisu pogodni za transplantaciju i nisu odgovorili na terapiju BV. **7.** Lek KEYTRUDA, kao monoterapija je indikovano za lečenje lokalno uznapredovalog ili metastatskog urotelijalnog karcinoma kod odraslih pacijenata prethodno lečenih hemioterapijom koja sadrži platinu. **8.** Lek KEYTRUDA kao monoterapija je indikovano za lečenje lokalno uznapredovalog ili metastatskog urotelijalnog karcinoma kod odraslih koji nisu pogodni za hemioterapiju koja sadrži cisplatinu i čiji tumori ekspimiraju PD-L1 sa kombinovanim pozitivnim skorom (eng. *combined positive score*, CPS)  $\geq 10$ . **9.** Lek KEYTRUDA kao monoterapija indikovano je za lečenje rekurentnog ili metastatskog karcinoma skvamoznih ćelija glave i vrata (eng. *head and neck squamous cell carcinoma* - HNSCC) kod odraslih čiji tumori ekspimiraju PD-L1 uz TPS  $\geq 50\%$  i čija bolest progredira tokom ili nakon hemioterapije koja sadrži platinu.

**Način primene:** Lek KEYTRUDA se mora primenjivati kao intravenska infuzija u trajanju od 30 minuta. KEYTRUDA se ne sme primenjivati intravenski brzom ili bolusnom injekcijom. Kada se lek KEYTRUDA primenjuje kao deo kombinovane terapije koja uključuje pemetreksed i hemioterapiju zasnovanu na platinu, prvo treba primeniti lek KEYTRUDA. Videti takođe informacije o leku za pemetreksed i odabranu hemioterapiju zasnovanu na platinu.

**Kontraindikacije:** Preosetljivost na aktivnu supstancu ili na neku od pomoćnih supstanci navedenih u Sažetku karakteristika leka.

**Posebna upozorenja i mere opreza pri upotrebi leka:** Kako bi se poboljšala sledljivost bioloških lekova, potrebno je jasno evidentirati naziv i broj serije primenjenog leka. **Procena PD-L1 statusa:** Prilikom procenjivanja PD-L1 statusa tumora, važno je odabrati dobro validiranu i robusnu metodologiju kako bi se umanjila mogućnost lažno negativnih ili lažno pozitivnih nalaza. **Imunološki uzrokovane neželjene reakcije:** Kod pacijenata koji su primali pembrolizumab javile su se imunološki uzrokovane neželjene reakcije, uključujući teške slučajeve i slučajeve sa smrtnim ishodom. Većina imunološki uzrokovanih neželjenih reakcija koje se javljaju za vreme lečenja pembrolizumabom je bila reverzibilna pa se zbrinjavala privremenim prekidom lečenja pembrolizumabom, primenom kortikosteroida i/ili suportivnom terapijom. Imunološki uzrokovane neželjene reakcije javile su se takođe nakon poslednje doze pembrolizumaba. Imunološki uzrokovane neželjene reakcije koje zahvataju više od jednog organskog sistema se mogu javiti istovremeno. U slučaju sumnje na imunološki uzrokovane neželjene reakcije, potrebno je obezbediti odgovarajuću procenu radi potvrde etiologije ili isključivanja drugih uzroka. Zavisno od težine neželjene reakcije, potrebno je odložiti primenu pembrolizumaba i primeniti kortikosteroide. Nakon poboljšanja do  $\leq 1$ . stepena, treba postepeno snižavati dozu kortikosteroida i nastaviti sa snižavanjem doze tokom najmanje 1 meseca. Na osnovu ograničenih podataka iz kliničkih ispitivanja kod pacijenata kod kojih imunološki uzrokovane neželjene reakcije nisu mogle da se kontrolišu upotrebom kortikosteroida, može da se razmotri primena drugih sistemskih imunosupresiva. Pembrolizumab može ponovno da se uvede u terapiju unutar 12 nedelja nakon poslednje doze leka KEYTRUDA ako neželjena reakcija ostane na  $\leq 1$ . stepena težine i ako je doza kortikosteroida snižena na  $\leq 10$  mg prednizona ili ekvivalentne doze na dan. Lečenje pembrolizumabom se mora trajno prekinuti u slučaju da se ponovno pojavi bilo koja imunološki uzrokovana neželjena reakcija 3. stepena i u slučaju bilo koje imunološki uzrokovane neželjene reakcije toksičnosti 4. stepena, osim endokrinopatija koje mogu da se kontrolišu supstitucijom hormona. **Imunološki uzrokovan pneumonitis:** Kod pacijenata lečenih pembrolizumabom prijavljen je pneumonitis, uključujući slučajeve sa smrtnim ishodom. Pacijente treba nadzirati zbog moguće pojave znakova i simptoma pneumonitisa. Sumnja na pneumonitis mora da se potvrdi radiografskim snimanjem i moraju da se isključe drugi uzroci. U slučaju događaja  $\geq 2$ . stepena potrebno je primeniti kortikosteroide (početna doza 1-2 mg/kg/dan prednizona ili ekvivalentne doze, koja se zatim postepeno snižava), odložiti primenu pembrolizumaba u slučaju pneumonitisa 2. stepena, a trajno prekinuti u slučaju pneumonitisa 3. stepena, 4. stepena ili rekurentnog pneumonitisa 2. stepena. **Imunološki uzrokovan colitis:** Kod pacijenata lečenih pembrolizumabom prijavljen je kolitis. Potrebno je nadzirati pacijente zbog moguće pojave znakova i simptoma kolitisa, a druge uzroke isključiti. U slučaju događaja  $\geq 2$ . stepena potrebno je primeniti kortikosteroide (početna doza 1-2 mg/kg/dan prednizona ili ekvivalentne doze, koja se zatim postepeno snižava), odložiti primenu pembrolizumaba u slučaju kolitisa 2. ili 3. stepena i trajno prekinuti u slučaju kolitisa 4. stepena. Treba razmotriti potencijalni rizik od gastrointestinalne perforacije. **Imunološki uzrokovan hepatitis:** Kod pacijenata lečenih pembrolizumabom prijavljen je hepatitis. Potrebno je nadzirati pacijente zbog mogućih promena u funkciji jetre (na početku lečenja, periodično tokom lečenja i prema potrebi na osnovu kliničke procene) i pojave simptoma hepatitisa i isključiti druge uzroke. Potrebno je primeniti kortikosteroide (početna doza od 0,5-1 mg/kg/dan [za događaje 2. stepena] i 1-2 mg/kg/dan [za događaje  $\geq 3$ . stepena] prednizona ili ekvivalentne doze, koja se zatim postepeno snižava) i, zavisno od ozbiljnosti povećanja vrednosti enzima jetre, odložiti ili prekinuti primenu pembrolizumaba. **Imunološki uzrokovan nefritis:** Kod pacijenata lečenih pembrolizumabom prijavljen je nefritis. Potrebno je nadzirati pacijente zbog promena u funkciji bubrega i isključiti druge uzroke disfunkcije bubrega. U slučaju događaja  $\geq 2$ . stepena potrebno je primeniti kortikosteroide (početna doza od 1-2 mg/kg/dan prednizona ili ekvivalentne doze, koja se zatim postepeno snižava) i, zavisno od ozbiljnosti povećanja vrednosti kreatinina, treba odložiti primenu pembrolizumaba u slučaju nefritisa 2. stepena, i trajno prekinuti u slučaju nefritisa 3. ili 4. stepena. **Imunološki uzrokovane endokrinopatije:** Tokom lečenja pembrolizumabom zapažene su teške endokrinopatije, uključujući hipofizitis, dijabetes melitus tipa 1, dijabetesnu ketoacidozu, hipotireoidizam i hipertireoidizam. U slučaju imunološki uzrokovanih endokrinopatija možda će biti potrebna dugotrajna hormonska supstituciona terapija. Kod pacijenata lečenih pembrolizumabom prijavljen je hipofizitis. Potrebno je nadzirati pacijente zbog moguće pojave znakova i simptoma hipofizitisa (uključujući hipopituitarizam i sekundarnu insuficijenciju nadbubrežnih žlezda) i isključiti druge uzroke. Potrebno je primeniti kortikosteroide za lečenje sekundarne insuficijencije nadbubrežnih žlezda, kao i supstituciju drugih hormona, ako je klinički indikovano, i odložiti primenu pembrolizumaba u slučaju simpto-

matskog hipofizitisa dok se ne uspostavi kontrola supstitucijom hormona. Može da se razmotri nastavak primene pembrolizumaba, nakon postepenog snižavanja doze kortikosteroida, ukoliko je potrebno. Potrebno je nadzirati funkciju hipofize i vrednosti hormona kako bi se osigurala odgovarajuća supstitucija hormona. Kod pacijenata lečenih pembrolizumabom prijavljen je dijabetes melitus tipa 1, uključujući dijabetesu ketoacidozu. Pacijente je potrebno nadzirati zbog moguće pojave hiperglikemije ili drugih znakova i simptoma dijabetesa. Potrebno je primeniti insulin za dijabetes tipa 1 i odložiti primenu pembrolizumaba u slučaju hiperglikemije 3. stepena do uspostavljanja metaboličke kontrole. Kod pacijenata lečenih pembrolizumabom prijavljeni su poremećaji štitaste žlezde, uključujući hipotireoidizam, hipertireoidizam i tireoiditis, koji mogu nastupiti u bilo kom trenutku tokom lečenja. Hipotireoidizam je češće prijavljivan kod pacijenata sa HNSCC-om koji su prethodno lečeni radioterapijom. Potrebno je nadzirati pacijente zbog mogućih promena u funkciji štitaste žlezde (na početku lečenja, periodično tokom lečenja i prema potrebi na osnovu kliničke procene) i pojave kliničkih znakova i simptoma poremećaja štitaste žlezde. Hipotireoidizam može da se zbrine supstitucionom terapijom bez prekida lečenja i bez kortikosteroida. Hipertireoidizam može da se zbrine simptomatski. Potrebno je odložiti primenu pembrolizumaba u slučaju hipertireoidizma  $\geq 3$ . stepena do poboljšanja do  $\leq 1$ . stepena. Kod pacijenata sa hipertireoidizmom 3. ili 4. stepena koji se poboljšao do 2. ili nižeg stepena, može da se razmotri nastavak lečenja pembrolizumabom nakon postepenog snižavanja doze kortikosteroida, ukoliko je potrebno. Treba nadzirati funkciju štitaste žlezde i vrednosti hormona kako bi se osigurala odgovarajuća supstitucija hormona. **Imunološki uzrokovane kožne neželjene reakcije:** Kod pacijenata lečenih pembrolizumabom prijavljene su imunološki uzrokovane teške kožne reakcije. Potrebno je nadzirati pacijente zbog mogućih sumnji na teške kožne reakcije i isključiti druge moguće uzroke. Na osnovu težine neželjene reakcije, potrebno je odložiti ili trajno prekinuti primenu pembrolizumaba i primeniti kortikosteroide. Kod pacijenata lečenih pembrolizumabom prijavljeni su slučajevi *Stevens-Johnson*-ovog sindroma (SJS) i toksične epidermalne nekrolize (TEN), od kojih su neki bili sa smrtnim ishodom. U slučaju pojave znaka ili simptoma SJS-a ili TEN-a potrebno je odložiti primenu pembrolizumaba i pacijenta uputiti u specijalizovano odeljenje zbog procene stanja i lečenja. Ako se SJS ili TEN potvrde, potrebno je trajno prekinuti primenu pembrolizumaba. Potrebna je oprez prilikom razmatranja primene pembrolizumaba kod pacijenta koji je već imao tešku ili po život opasnu kožnu neželjenu reakciju tokom prethodnog lečenja drugim lekovima za lečenje kancera koji stimulišu imunološki sistem. **Ostale imunološki uzrokovane neželjene reakcije:** Kod pacijenata u kliničkim studijama ili nakon stavljanja leka u promet prijavljene su i sledeće klinički značajne imunološki uzrokovane neželjene reakcije, uključujući teške i slučajevne sa smrtnim ishodom: uveitis, artritis, miozitis, miokarditis, pankreatitis, *Guillain Barré*-ov sindrom, mijastenični sindrom, hemolitička anemija, sarkoidoza i encefalitis. Zavisno od težine neželjene reakcije, potrebno je odložiti primenu pembrolizumaba i primeniti kortikosteroide. Pembrolizumab se može ponovno uvesti u terapiju unutar 12 nedelja nakon poslednje doze leka KEYTRUDA ako neželjena reakcija ostane  $\leq 1$ . stepena težine i ako je doza kortikosteroida snižena na  $\leq 10$  mg prednizona ili ekvivalentne doze na dan.

Lečenje pembrolizumabom se mora trajno prekinuti u slučaju da se ponovno pojavi bilo koja imunološki uzrokovana neželjena reakcija 3. stepena i u slučaju bilo koje imunološki uzrokovane neželjene reakcije 4. stepena. Nakon stavljanja leka u promet prijavljeno je odbacivanje transplantiranog solidnog organa kod pacijenata lečenih PD-1 inhibitorima. Terapija pembrolizumabom može povećati rizik od odbacivanja solidnih organa kod pacijenata kojima je transplantiran. Kod ovih pacijenata potrebno je proceniti korist od lečenja pembrolizumabom u odnosu na rizik od mogućeg odbacivanja organa. **Komplikacije alogene transplantacije matičnih ćelija hematopoeze** (engl. *Haematopoietic Stem Cell Transplant*, HSCT) Alogeni HSCT nakon lečenja pembrolizumabom. Kod pacijenata sa klasičnim Hodkinovim limfomom koji su podvrgnuti alogenom HSCT-u nakon prethodnog izlaganja pembrolizumabu zabeleženi su slučajevi bolesti kalem protiv domaćina (engl. *Graft-Versus-Host-Disease*, GVHD) i venookluzivne bolesti jetre. Dok naknadni podaci ne budu dostupni, u svakom pojedinačnom slučaju treba pažljivo razmotriti potencijalne koristi HSCT-a i mogući povećan rizik od komplikacija povezanih sa transplantacijom. Alogeni HSCT pre lečenja pembrolizumabom: Kod pacijenata sa alogenim HSCT-om u anamnezi nakon lečenja pembrolizumabom su prijavljeni slučajevi akutne GVHD, uključujući GVHD sa smrtnim ishodom. Pacijenti kod kojih se nakon transplantacije javila GVHD mogu biti izloženi povećanom riziku od GVHD nakon lečenja pembrolizumabom. Kod pacijenata sa alogenim HSCT-om u anamnezi treba razmotriti odnos koristi lečenja pembrolizumabom i rizika od moguće GVHD. **Reakcije na infuziju:** Kod pacijenata lečenih pembrolizumabom prijavljene su teške reakcije na infuziju, uključujući preosetljivost i anafilaksu. U slučaju teških reakcija na infuziju, potrebno je prekinuti infuziju i trajno prekinuti lečenje pembrolizumabom. Pacijenti sa blagom ili umerenom reakcijom na infuziju mogu da nastave da primaju pembrolizumab pod strogim nadzorom; može da se razmotri premedikacija antipiretikom i antihistaminikom. **Mere opreza specifične za pojedine bolesti** *Primena pembrolizumaba kod pacijenata sa urotelijalnim karcinomom koji su prethodno primali hemioterapiju koja sadrži platinu:* Pre nego što započnu lečenje kod pacijenata sa lošijim prognostičkim karakteristikama i/ili agresivnom bolešću, lekari bi trebalo da uzmu u obzir kasniji početak dejstva pembrolizumaba. Kod urotelijalnog karcinoma zabeležen je veći broj smrtnih slučajeva unutar perioda od 2 meseca kod pacijenata lečenih pembrolizumabom nego kod onih koji su primali hemioterapiju. Faktori povezani sa ranim nastupom smrti bili su brza progresija bolesti tokom prethodne terapije platinom i metastaze na jetri. *Primena pembrolizumaba kod pacijenata sa urotelijalnim karcinomom koji se smatraju nepogodnim za hemioterapiju koja sadrži cisplatin i čiji tumori eksprimiraju PD-L1 sa CPS  $\geq 10$ :* Početne i prognostičke karakteristike bolesti u ispitivanoj populaciji u studiji KEYNOTE-052 uključivale su udeo pacijenata pogodnih za kombinovanu terapiju zasnovanu na karboplatinu za koje je benefit procenjen u komparativnoj studiji, i pacijente pogodne za monohemioterapiju za koje nisu dostupni randomizovani podaci. Dodatno, nisu dostupni podaci o bezbednosti i efikasnosti kod slabih pacijenata (npr. ECOG funkcionalni status 3) za koje se smatralo da su nepogodni za hemioterapiju. U nedostatku komparativnih podataka, u navedenoj populaciji pembrolizumab bi trebalo primenjivati uz oprez, nakon pažljivog razmatranja potencijalnih koristi i rizika za svakog pacijenta pojedinačno. *Primena pembrolizumaba u kombinaciji sa hemioterapijom za prvu liniju lečenja pacijenata sa NSCLC-om:* Uopšteno primećena je učestalija pojava neželjenih reakcija kod primene pembrolizumaba u kombinovanoj terapiji nego kod monoterapije pembrolizumabom ili primene samo hemioterapije, što odražava doprinos svake od navedenih komponenti. Nije dostupno direktno poređenje bezbednosti pembrolizumaba kada se koristi u kombinaciji sa pemetreksedom i hemioterapijom zasnovanoj na platinu u odnosu na primenu u monoterapiji. Podaci o efikasnosti i bezbednosti primene kod pacijenata starosti  $\geq 75$  godina su ograničeni. Kod pacijenata starosti  $\geq 75$  godina pembrolizumab u kombinovanoj terapiji trebalo bi primenjivati uz oprez nakon pažljivog razmatranja mogućeg odnosa između koristi i rizika za svakog pacijenta pojedinačno. *Primena pembrolizumaba za adjuvantno lečenje pacijenata sa melanomom:* Zabeležen je trend povećanja učestalosti teških i ozbiljnih neželjenih reakcija kod pacijenata starosti  $\geq 75$  godina. Podaci o bezbednosti pembrolizumaba kod adjuvantnog lečenja melanoma kod pacijenata starosti  $\geq 75$  godina su ograničeni. *Pacijenti koji nisu bili uključeni u klinička ispitivanja* Pacijenti sa sledećim stanjima nisu bili uključeni u klinička ispitivanja: aktivnim metastazama u centralnom nervnom sistemu (CNS); ECOG PS  $\geq 2$  (osim kod urotelijalnog karcinoma); infekcijom HIV-om, virusom hepatitisa B ili hepatitisa C; aktivnom sistemskom autoimunskom bolešću; intersticijskom bolešću pluća; prethodnim pneumonitisom koji je zahtevao sistemsku terapiju kortikosteroidima; teškom preosetljivošću na drugo monoklonsko antitelo u istoriji bolesti; pacijenti koji primaju imunosupresivnu terapiju i oni koji su u anamnezi imali teške imunološki uzrokovane neželjene reakcije tokom lečenja ipilimumabom, definisane kao bilo koja toksičnost 4. stepena ili toksičnost 3. stepena koja je zahtevala lečenje kortikosteroidima ( $> 10$  mg/dan prednizona ili ekvivalentne doze) duže od 12 nedelja. Pacijenti sa aktivnim infekcijama nisu bili uključeni u klinička ispitivanja pa su morali da izleče infekciju pre primanja pembrolizumaba. Pacijenti sa aktivnim infekcijama koje su nastupile tokom lečenja pembrolizumabom primili su odgovarajuću terapiju. Pacijenti sa klinički značajnim poremećajima bubrega (kreatinin  $> 1,5 \times$  GGN) ili jetre (bilirubin  $> 1,5 \times$  GGN, ALT, AST  $> 2,5 \times$  GGN u odsustvu metastaza na jetri) na početku ispitivanja nisu bili uključeni u klinička ispitivanja, stoga su podaci ograničeni kod pacijenata sa teškim oštećenjem funkcije bubrega i umerenim do teškim oštećenjem funkcije jetre. Kod pacijenata sa relapsirajućim ili refraktornim klasičnim Hodkin-ovim limfomom dostupni su ograničeni klinič-

ki podaci o primeni pembrolizumaba kod pacijenata koji nisu ispunjavali uslove za ASCT zbog drugih razloga, ne zbog neuspeha lečenja salvage hemoterapijom. Nakon što se pažljivo razmotri mogući povećani rizik, pembrolizumab može da se primenjuje uz odgovarajuću medicinsku negu kod tih pacijenata. **Kartica sa upozorenjima za pacijenta:** Svi lekari koji propisuju lek KEYTRUDA moraju da budu upoznati sa informacijama za lekare i Smernicama za lečenje. Lekar koji propisuje lek mora da razgovara sa pacijentom o rizicima lečenja lekom KEYTRUDA. Pacijent će svaki put kada mu se propiše lek da dobije i Karticu sa upozorenjima za pacijenta. **Interakcije sa drugim lekovima i druge vrste interakcija** Nisu sprovedena formalna farmakokinetička ispitivanja interakcija između pembrolizumaba i drugih lekova. Budući da se pembrolizumab uklanja iz cirkulacije katabolizmom, ne očekuju se metaboličke interakcije sa drugim lekovima. Treba izbegavati primenu sistemskih kortikosteroida ili imunosupresiva pre uvođenja pembrolizumaba u terapiju, jer ti lekovi mogu da utiču na farmakodinamsku aktivnost i efikasnost pembrolizumaba. Međutim, sistemski kortikosteroidi ili drugi imunosupresivi mogu da se koriste za lečenje imunološki uzrokovanih neželjenih reakcija, nakon uvođenja pembrolizumaba. **Plodnost, trudnoća i dojenje:** Žene u reproduktivnom periodu moraju da koriste efektivne metode kontracepcije tokom lečenja pembrolizumabom i još najmanje 4 meseca nakon poslednje doze pembrolizumaba. **Trudnoća:** Nema podataka o primeni pembrolizumaba kod trudnica. Nisu sprovedena ispitivanja uticaja pembrolizumaba na reprodukciju kod životinja; međutim, na modelima skotnosti miševa i pacova pokazalo se da blokada PD-L1 signalizacije remeti toleranciju na plod i rezultira povećanom stopom gubitka ploda. Ovi rezultati upućuju na mogući rizik da bi zbog mehanizma delovanja pembrolizumaba njegova primena u trudnoći mogla da naškodi plodu, uključujući povećane stope pobačaja ili mrtvorodenčadi. Poznato je da humani imunoglobulini G4 (IgG4) prolaze kroz placentalnu barijeru, stoga, budući da je pembrolizumab IgG4, može da dođe do njegovog prenosa sa majke na plod u razvoju. Pembrolizumab ne sme da se koristi u trudnoći, osim u slučajevima kada kliničko stanje žene zahteva lečenje pembrolizumabom. **Dojenje:** Nije poznato da li se pembrolizumab izlučuje u majčino mleko. Kako je poznato da antitela mogu da se izlučuju u majčino mleko, ne može da se isključi rizik za novorođenče. Potrebno je odlučiti da li prekinuti dojenje ili prekinuti lečenje pembrolizumabom uzimajući u obzir korist dojenja za dete i korist lečenja pembrolizumabom za ženu. **Plodnost:** Nisu dostupni klinički podaci o mogućim efektima pembrolizumaba na plodnost. U jednomesečnim i šestomesečnim ispitivanjima toksičnosti ponovljenih doza nisu zabeleženi primetni efekti na reproduktivne organe mužjaka i ženki majmuna. **Uticaj leka na sposobnost upravljanja vozilima i rukovanja mašinama:** Pembrolizumab može imati neznatan uticaj na sposobnost upravljanja vozilima i rukovanja mašinama. Prijavljen je umor nakon primene pembrolizumaba.

### Neželjena dejstva:

#### Sažetak bezbednosnog profila

Pembrolizumab se najčešće povezuje sa imunološki uzrokovanim neželjenim reakcijama. Većina njih, uključujući teške reakcije, se povukla nakon uvođenja odgovarajućeg lečenja ili obustavljanja primene pembrolizumaba. Bezbednost pembrolizumaba kao monoterapije ispitana je kod 4948 pacijenata sa uznapredovalim melanomom, resektovanim melanomom stadijuma III (adjuvantna terapija), NSCLC, cHL, urotelijalnim karcinomom ili HNSCC koji su u kliničkim ispitivanjima primali lek u jednoj od četiri doze (2 mg/kg svake 3 nedelje, 200 mg svake 3 nedelje, ili 10 mg/kg svake 2 ili 3 nedelje). Učestalosti koje su navedene ispod u Tabeli 2 za monoterapiju su na osnovu svih prijavljenih neželjenih reakcija na lek, nezavisno od procene istraživača o uzročnoj povezanosti. U ovoj populaciji pacijenata, srednje vreme praćenja bilo je 7,3 meseca (raspon: 1 dan do 31 mesec), a najučestalije neželjene reakcije pri primeni pembrolizumaba bile su umor (34,1%), osip (22,7%), mučnina (21,7%), dijareja (21,5%) i pruritus (20,2%). Većina prijavljenih neželjenih reakcija kod monoterapije bila je po težini 1. ili 2. stepena. Najozbiljnije neželjene reakcije bile su imunološki uzrokovane neželjene reakcije i teške reakcije na infuziju. Bezbednost pembrolizumaba u kombinaciji sa pemetreksedom i hemioterapijom zasnovanoj na platini procenjena je kod 488 pacijenata sa neskvamoznim nesitnoćelijskim karcinomom pluća koji su u dva klinička ispitivanja primali pembrolizumab u dozi od 200 mg, 2 mg/kg ili 10 mg/kg svake 3 nedelje. U ovoj populaciji pacijenata najučestalije neželjene reakcije bile su mučnina (47%), anemija (37%), umor (38%), neutropenija (22%), smanjen apetit (21%), dijareja (20%) i povraćanje (19%). Incidenca neželjenih reakcija 3. - 5. stepena težine iznosila je 47% za pembrolizumab u kombinovanoj terapiji i 37% za samo hemioterapiju. **Tabelarni prikaz neželjenih reakcija** Neželjene reakcije zabeležene u kliničkim ispitivanjima pembrolizumaba kao monoterapije ili u kombinaciji sa hemioterapijom ili prijavljene nakon stavljanja leka u promet prikazane su u Tabeli 2. Neželjene reakcije za koje se zna da se javljaju kada se pembrolizumab ili hemioterapija primenjuju pojedinačno mogu se javiti i tokom lečenja tim lekovima u kombinaciji, čak i ako nisu prijavljene u kliničkim ispitivanjima kombinovane terapije. Te neželjene reakcije su navedene prema klasifikaciji sistema organa i učestalosti. Učestalost je definisana kao: veoma česta ( $\geq 1/10$ ), česta ( $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ ), povremena ( $\geq 1/1000$  do  $< 1/100$ ), retka ( $\geq 1/10000$  do  $< 1/1000$ ); veoma retka ( $< 1/10000$ ) i nepoznato (ne može se proceniti na osnovu dostupnih podataka). Unutar svake kategorije učestalosti neželjene reakcije su prikazane u opadajućem nizu prema ozbiljnosti.

**Tabela 2: Neželjene reakcije kod pacijenata koji su lečeni pembrolizumabom\***

	Monoterapija	Kombinacija sa hemioterapijom
<b>Poremećaji krvi i limfnog sistema</b>		
Veoma česta	anemija	anemija, neutropenija, trombocitopenija
<b>Endokrini poremećaji</b>		
Veoma česta	hipotireoidizam <sup>b</sup>	
<b>Poremećaji metabolizma i ishrane</b>		
Veoma česta	smanjen apetit,	smanjen apetit
<b>Poremećaji nervnog sistema</b>		
Veoma česta	glavobolja	disgeuzija
<b>Respiratorni, torakalni i medijastinalni poremećaji</b>		
Veoma česta	dispnea, kašalj	
<b>Gastrointestinalni poremećaji</b>		
Veoma česta	dijareja, bol u abdomenu <sup>d</sup> , mučnina, povraćanje, konstipacija	dijareja, mučnina, povraćanje, konstipacija
<b>Poremećaji kože i potkožnog tkiva</b>		
Veoma česta	osip <sup>e</sup> , pruritus <sup>e</sup>	osip <sup>e</sup> , pruritus <sup>e</sup>
<b>Poremećaji mišićno-skeletnog, vezivnog i koštanog tkiva</b>		
Veoma česta	bol u mišićima i kostima <sup>e</sup> , artralgiya	
<b>Opšti poremećaji i reakcije na mestu primene</b>		
Veoma česta	umor, astenija, edem <sup>x</sup> , pireksija	umor, astenija, edem <sup>x</sup>
<b>Ispitivanja</b>		
Veoma česta		povišene vrednosti alanin aminotransferaze

## Opis odabranih neželjenih reakcija

Podaci o sledećim imunološki uzrokovanim neželjenim reakcijama zasnovani su na kliničkim ispitivanjima kod pacijenata koji su primili pembrolizumab u jednoj od četiri doze (2 mg/kg svake 3 nedelje ili 10 mg/kg svake 2 ili 3 nedelje ili 200 mg svake 3 nedelje) (videti odeljak 5.1). Smernice za zbrinjavanje navedenih neželjenih reakcija su opisane u odeljku 4.4. *Imunološki uzrokovane neželjene reakcije: Imunološki uzrokovan pneumonitis*

Pneumonitis se javio kod 182 (3,7%) pacijenta lečena pembrolizumabom, uključujući slučajeve 2. stepena kod 78 (1,6%) pacijenata, slučajeve 3. stepena kod 48 (1,0%) pacijenata, slučajeve 4. stepena kod 9 (0,2%) pacijenata i slučajeve 5. stepena kod 7 (0,1%) pacijenta. Medijana vremena do pojave pneumonitisa iznosila je 3,7 meseca (raspon: 2 dana do 21,3 meseca). Medijana trajanja iznosila je 1,9 meseca (raspon: 1 dan do 17,2+ meseca). Pneumonitis se češće javljao kod pacijenata koji su prethodno primali torakalnu radioterapiju (8,1%) nego kod pacijenata koji prethodno nisu primali torakalnu radioterapiju (3,3%). Pneumonitis je doveo do prekida lečenja pembrolizumabom kod 75 (1,5%) pacijenata. Pneumonitis se povukao kod 101 pacijenta, kod dva sa posledicama. *Imunološki uzrokovan kolitis:* Kolitis se javio kod 97 (2,0%) pacijenata lečenih pembrolizumabom, uključujući slučajeve 2. stepena kod 28 (0,6%) pacijenata, slučajeve 3. stepena kod 56 (1,1%) pacijenta i slučajeve 4. stepena kod 3 (<0,1%) pacijenta. Medijana vremena do pojave kolitisa iznosila je 3,8 meseci (raspon: 7 dana do 20,2 meseca). Medijana trajanja iznosila je 1,2 meseca (raspon: 1 dan do 8,7+ meseci). Kolitis je doveo do prekida lečenja pembrolizumabom kod 28 (0,6%) pacijenata. Kolitis se povukao kod 75 pacijenata, kod jednog sa posledicama. *Imunološki uzrokovan hepatitis:* Hepatitis se javio kod 39 (0,8%) pacijenata lečena pembrolizumabom, uključujući slučajeve 2. stepena kod 7 (0,1%) pacijenta, slučajeve 3. stepena kod 26 (0,5%) pacijenata i slučajeve 4. stepena kod 4 (<0,1%) pacijenta. Medijana vremena do nastupa hepatitisa iznosila je 2,8 meseca (raspon: 8 dana do 21,4 meseca). Medijana trajanja iznosila je 1,1 meseci (raspon: 1 dan do 20,9+ meseci). Hepatitis je doveo do prekida lečenja pembrolizumabom kod 14 (0,3%) pacijenata. Hepatitis se povukao kod 27 pacijenta. *Imunološki uzrokovan nefritis:* Nefritis se javio kod 17 (0,3%) pacijenata lečenih monoterapijom pembrolizumabom, uključujući slučajeve 2. stepena kod 3 (0,1%) pacijenta, slučajeve 3. stepena kod 12 (0,2%) pacijenata i slučaj 4. stepena kod 1 (<0,1%) pacijenta. Medijana vremena do nastupa nefritisa iznosila je 5,1 meseci (raspon: 12 dana do 12,8 meseci). Medijana trajanja iznosila je 1,8 meseca (raspon: 6 dana do 10,5+ meseci). Nefritis je doveo do prekida lečenja pembrolizumabom kod 7 (0,1%) pacijenta. Nefritis se povukao kod 9 pacijenata, kod jednog sa posledicama. *Imunološki uzrokovane endokrinopatije:* Insuficijencija nadbubrežnih žlezda se javila kod 46 (0,8%) pacijenata lečenih pembrolizumabom, uključujući slučajeve 2. stepena kod 19 (0,3%) pacijenata, slučajeve 3. stepena kod 20 (0,3%) pacijenata i slučajeve 4. stepena kod 3 (0,1%) pacijenata. Medijana vremena do nastupa insuficijencije nadbubrežnih žlezda iznosila je 5,4 meseca (raspon: 1 dan do 17,7 meseci). Medijana trajanja nije dosegla (raspon: 3 dana do 26,2+ meseca). Insuficijencija nadbubrežnih žlezda dovela je do prekida lečenja pembrolizumabom kod 4 (0,1%) pacijenta. Insuficijencija nadbubrežnih žlezda povukla se kod 16 pacijenata, od kojih kod 4 sa posledicama. Hipofizitis se javio kod 32 (0,6%) pacijenata lečenih pembrolizumabom, uključujući slučajeve 2. stepena kod 13 (0,3%) pacijenata, slučajeve 3. stepena kod 15 (0,3%) pacijenata i slučaj 4. stepena kod 1 (<0,1%) pacijenta. Medijana vremena do pojave hipofizitisa iznosila je 5,3 meseci (raspon: 1 dan do 17,7 meseci). Medijana trajanja iznosila je 1,7 meseca (raspon: 3 dana do 18,1+ meseci). Hipofizitis je doveo do prekida lečenja pembrolizumabom kod 8 (0,2%) pacijenta. Hipofizitis se povukao kod 9 pacijenata, od kojih kod 7 sa posledicama. Hipertireoidizam se javio kod 197 (4,0%) pacijenata lečenih pembrolizumabom, uključujući slučajeve 2. stepena kod 52 (1,1%) pacijenata i slučajeve 3. stepena kod 5 (0,1%) pacijenta. Medijana vremena do pojave hipertireoidizma iznosila je 1,4 meseca (raspon: 1 dan do 21,9 meseci). Medijana trajanja iznosila je 1,7 mesec (raspon: 4 dana do 15,5+ meseci). Hipertireoidizam je doveo do prekida lečenja pembrolizumabom kod 3 (0,1%) pacijenta. Hipertireoidizam se povukao kod 152 (77,2%) pacijenata, kod jednog sa posledicama. Hipotireoidizam se javio kod 514 (10,4%) pacijenta lečenih pembrolizumabom, uključujući slučajeve 2. stepena kod 377 (7,6%) pacijenta i slučajeve 3. stepena kod 7 (0,1%) pacijenata. Medijana vremena do pojave hipotireoidizma iznosila je 3,5 meseci (raspon: 1 dan do 18,9 meseci). Medijana trajanja nije dosegla (raspon: 2 dana do 29,9+ meseci). Hipotireoidizam je doveo do prekida lečenja pembrolizumabom kod dva (<0,1%) pacijenta. Hipotireoidizam se povukao kod 107 (20,8%) pacijenata, kod 9 sa posledicama. Kod pacijenata sa cHL (n=241) incidenca hipotireoidizma bila je 14,1% (svi stepeni) uz 0,4% slučajeva sa 3. stepenom. Kod pacijenata sa HNSCC-om (n=609) incidenca hipotireoidizma iznosila je 15,1% (svi stepeni) uz 0,5% slučajeva 3. stepena. *Imunološki uzrokovane kožne neželjene reakcije* Imunski uzrokovane teške kožne reakcije javile su se kod 66 (1,3%) pacijenata lečenih pembrolizumabom, uključujući slučajeve 2. stepena kod 6 (0,1%) pacijenata i slučajeve 3. stepena kod 48 (1,0%) pacijenta i slučajeve 5. stepena kod 1 pacijenta (<0,1%). Medijana vremena do pojave teških kožnih reakcija iznosila je 3,2 meseci (raspon: 4 dana do 19,4 meseci). Medijana trajanja iznosila je 1,6 meseca (raspon: 1 dan do 16,1+ meseci). Teške kožne reakcije dovele su do prekida lečenja pembrolizumabom kod 5 (0,2%) pacijenata. Teške kožne reakcije povukle su se kod 46 pacijenata. Zabeleženi su retki slučajevi SJS i TEN, od kojih su neki bili sa smrtnim ishodom. *Komplikacije alogene HSCT kod pacijenata sa klasičnim Hodkin-ovim limfomom* Od 23 pacijenata sa cHL-om koji su nastavili sa alogenom HSCT nakon lečenja pembrolizumabom, kod 6 pacijenata (26%) razvila se bolest GVHD, kod jednog sa smrtnim ishodom, a kod 2 pacijenta (9%) razvila se teška venookluzivna bolest jetre nakon kondicioniranja smanjenim intenzitetom, kod jednog sa smrtnim ishodom. Medijana praćenja 23 pacijenta nakon alogene HSCT bila je 5,1 mesec (raspon: 0-26,2 meseci). *Odstupanja u laboratorijskim nalazima* Udeo pacijenata lečenih monoterapijom pembrolizumabom kod kojih je zabeleženo odstupanje vrednosti laboratorijskih parametara 3. ili 4. stepena u odnosu na početnu vrednost bio je sledeći: 10,8% za smanjen broj limfocita, 7,6% za snižene vrednosti natrijuma, 6,5% za snižene vrednosti hemoglobina, 5,2% za snižene vrednosti fosfata, 5,2% za povišene vrednosti glukoze, 2,9% za povišene vrednosti alkalne fosfataze, 2,6% za povišene vrednosti AST-a, 2,3% za povišene vrednosti ALT-a, 2% za snižene vrednosti kalijuma, 1,8% za povišene vrednosti bilirubina, 1,6% za povišene vrednosti kalijuma, 1,5% za snižene vrednosti albumina, 1,5% za povišene vrednosti kalcijuma, 1,4% za povišene vrednosti kreatinina, 1,4% za smanjen broj trombocita, 1,4% za smanjen broj neutrofila, 1,2% za snižene vrednosti kalcijuma, 0,8% za povišene vrednosti magnezijuma, 0,6% za smanjen broj leukocita, 0,5% za snižene vrednosti glukoze, 0,2% za snižene vrednosti magnezijuma i 0,2% za povišene vrednosti natrijuma. *Imunogenost* U kliničkim ispitivanjima kod pacijenata lečenih pembrolizumabom kao monoterapijom u dozi od 2 mg/kg svake tri nedelje, 200 mg svake tri nedelje, ili 10 mg/kg svake 2 ili 3 nedelje, 36 (1,8%) od 2034 pacijenata koji su mogli da budu testirani imalo je pozitivna antitela na pembrolizumab koja su se razvila tokom lečenja, od kojih je 9 (0,4%) pacijenata imalo neutralizirajuća antitela protiv pembrolizumaba. Nije bilo dokaza da je došlo do promena u farmakokinetičkom ili bezbednosnom profilu pembrolizumaba sa razvojem anti-pembrolizumab vezujućih ili neutrališućih antitela.

*Prijavljivanje neželjenih reakcija* Prijavljivanje sumnji na neželjene reakcije posle dobijanja dozvole za lek je važno. Time se omogućava kontinuirano praćenje odnosa koristi i rizika leka. Zdravstveni radnici treba da prijave svaku sumnju na neželjene reakcije na ovaj lek Agenciji za lekove i medicinska sredstva Srbije (ALIMS):

Agencija za lekove i medicinska sredstva Srbije, Nacionalni centar za farmakovigilancu, Vojvode Stepe 458, 11221 Beograd

Republika Srbija fax: +381 (0)11 39 51 131 website: [www.alims.gov.rs](http://www.alims.gov.rs), e-mail: [nezeljene.reakcije@alims.gov.rs](mailto:nezeljene.reakcije@alims.gov.rs).

*Predoziranje:* Nema podataka o predoziranju pembrolizumabom. U slučaju predoziranja, pacijente je potrebno pažljivo nadzirati zbog moguće pojave znakova ili simptoma neželjenih reakcija i trebalo bi uvesti odgovarajuće simptomatsko lečenje.

**NOSILAC DOZVOLE** MERCK SHARP & DOHME D.O.O. Omladinskih brigada 90a/1400, Beograd - Novi Beograd

**Broj(EVI) DOZVOLE(A) ZA STAVLJANJE LEKA U PROMET** Broj prve dozvole: 515-01-04388-16-001

**DATUM PRVE DOZVOLE I DATUM OBNOVE DOZVOLE ZA STAVLJANJE LEKA U PROMET** Datum prve dozvole: 27.03.2017.

**DATUM REVIZIJE TEKSTA** Novembar, 2020.