

KEYTRUDA®
(pembrolizumab)

Pacijenti su **SVEDOCI**

da imuni sistem ima potencijal da pomogne
u odbrani od određenih vrsta raka¹

**Već 10 godina pomažemo pacijentima
sa određenim malignim oboljenjima.**

EMA je lek KEYTRUDA® (pembrolizumab) odobrila 17. jula 2015.
a ALIMS, u Srbiji, 27. marta 2017. godine.^{1,2} Prva odobrena
indikacija je za lečenje uznapredovalog (neresektabilnog ili
metastatskog) melanoma kod odraslih.³

Lek Keytruda je danas odobren za više od 40 indikacija od strane
FDA, a više od 30 indikacija su odobrile EMA i ALIMS.^{1,2,4}

10

GODINA
LEKA KEYTRUDA®
u Evropskoj uniji²

Slika fiktivnog pacijenta
korišćena u ilustrativne svrhe.

Reference:

1. Keytruda, Sažetak karakteristika leka
2. European Medicines Agency, Keytruda, Summary of product Characteristics
3. European Medicines Agency, Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP), Keytruda, Summary of Opinion (initial authorisation), Objavljeno 21.05.2015.
4. U.S. Food and Drug Administration, Keytruda, Prescribing Information.

EMA: Evropska agencija za lekove (eng. *European Medicines Agency*)
FDA: Agencija za hranu i lekove (eng. *Food & Drug Administration*)
ALIMS: Agencija za lekove i medicinska sredstva

SAMO ZA STRUČNU JAVNOST

Pre propisivanja MSD lekova, molimo Vas da proučite Sažetke karakteristika lekova i uputstvo za lekove.
Datum prve dozvole za stavljanje leka u promet: 27.03.2017. Datum poslednje obnove dozvole za stavljanje leka u promet: 23.09.2022.
Režim izdavanja leka: Lek se može upotrebljavati samo u stacionarnoj zdravstvenoj ustanovi

MERCK SHARP & DOHME D.O.O.

Omladinskih brigada 90a/1400 Beograd-Novi Beograd, Srbija
tel: 011 44 10 200; fax: 011 44 10 203

RS-KEY-006581 | Pripremljeno u Srbiji: jul 2025.

Sva prava zadržana. Copyright © 2025 Merck & Co., Inc.,
Rahway, NJ, USA and its affiliates.

KEYTRUDA 25 mg/ml koncentrat za rastvor za infuziju

SKRAĆENI SAŽETAK KARAKTERISTIKA LEKA

Pre propisivanja molimo pročitajte celokupni Sažetak karakteristika 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 vezuje za receptor programirane ćelijske smrti 1 (engl. Programmed cell death 1, (PD-1)) (izotip IgG4/kapa antitela sa izmenom u aminokiselinskoj sekvenci Fc regiona koja dovodi do stabilizacije antitela) i koje se proizvodi u ćelijama jajnika kineskog hrčka tehnologijom rekombinantne DNK. **Terapijske indikacije:** 1. Melanom: Lek KEYTRUDA, kao monoterapija, je indikovana za lečenje uznapredovalog (neresektabilnog ili metastatskog) melanoma kod odraslih i adolescenata uzrasta 12 ili više godina. Lek KEYTRUDA, kao monoterapija, je indikovana za adjuvantno lečenje melanoma stadijuma IIB, IIC ili III kod odraslih i adolescenata uzrasta 12 ili više godina, koji su podvrgnuti potpunoj resekciji. 2. Nesitnoćelijski karcinom pluća (NSCLC): Lek KEYTRUDA, u kombinaciji sa hemioterapijom koja sadrži platinu za neoadjuvantno lečenje, a zatim u nastavku kao monoterapija za adjuvantno lečenje, je indikovana za lečenje resektabilnog nesitnoćelijskog karcinoma pluća kod odraslih sa visokim rizikom od recidiva. Lek KEYTRUDA, kao monoterapija, je indikovana za adjuvantnu terapiju nesitnoćelijskog karcinoma pluća kod odraslih sa visokim rizikom od recidiva nakon potpune resekcije i hemioterapije koja sadrži platinu. Lek KEYTRUDA, kao monoterapija, je indikovana za prvu liniju terapije metastatskog nesitnoćelijskog karcinoma pluća (engl. non-small cell lung carcinoma) kod odraslih čiji tumori ekspiriraju PD-L1 sa TPS $\geq 50\%$ (engl. tumor proportion score - TPS), i koji nisu pozitivni na tumorske mutacije gena EGFR ili ALK; Lek KEYTRUDA u kombinaciji sa pemetreksedom i hemioterapijom koja sadrži platinu indikovana je za prvu liniju lečenja metastatskog neskvamoznog nesitnoćelijskog karcinoma pluća kod odraslih čiji tumori nisu pozitivni na mutacije gena EGFR ili ALK; Lek Keytruda u kombinaciji sa karboplatinom i paklitakselom ili nab-paklitakselom je indikovana za prvu liniju lečenja metastatskog skvamoznog nesitnoćelijskog karcinoma pluća kod odraslih; Lek KEYTRUDA, kao monoterapija, je indikovana za lečenje lokalno uznapredovalog ili metastatskog nesitnoćelijskog karcinoma pluća kod odraslih čiji tumori ekspiriraju 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. 3. Klasični Hodgkin-ov limfom (cHL): Lek KEYTRUDA, kao monoterapija je indikovana za lečenje odraslih i pedijatrijskih pacijenata uzrasta 3 ili više godina pacijenata sa relapsirajućim ili refraktornim klasičnim Hodgkin-ovim limfomom (engl. classical Hodgkin lymphoma) kod kojih je autologna transplantacija matičnih ćelija (engl. autologous stem cell transplant – ASCT) bila neuspešna ili nakon najmanje dve prethodne terapije kada ASCT nije opcija lečenja. 4. Urotelijalni karcinom: Lek KEYTRUDA je u kombinaciji sa enfortumab vedotinom indikovana za prvu liniju lečenja neresektabilnog ili metastatskog urotelijalnog karcinoma kod odraslih. Lek KEYTRUDA, kao monoterapija je indikovana za lečenje lokalno uznapredovalog ili metastatskog urotelijalnog karcinoma kod odraslih prethodno lečenih hemioterapijom koja sadrži platinu; Lek KEYTRUDA kao monoterapija je indikovana za lečenje lokalno uznapredovalog ili metastatskog urotelijalnog karcinoma kod odraslih koji nisu pogodni za hemioterapiju koja sadrži cisplatin i čiji tumori ekspiriraju PD-L1 sa kombinovanim pozitivnim skorom (engl. combined positive score, CPS) ≥ 10 . 5. Karcinom skvamoznih ćelija glave i vrata (HNSCC): Lek KEYTRUDA kao monoterapija ili u kombinaciji sa hemioterapijom koja sadrži platinu i 5-fluorouracil (5-FU) indikovana je za prvu liniju lečenja metastatskog ili neresektabilnog rekurentnog karcinoma skvamoznih ćelija glave i vrata kod odraslih pacijenta čiji tumori ekspiriraju PD-L1 sa CPS ≥ 1 ; Lek KEYTRUDA kao monoterapija indikovana je za lečenje rekurentnog ili metastatskog karcinoma skvamoznih ćelija glave i vrata kod odraslih čiji tumori ekspiriraju PD-L1 uz TPS $\geq 50\%$ i čija bolest progredira tokom ili nakon hemioterapije koja sadrži platinu. 6. Karcinom bubrežnih ćelija: Lek KEYTRUDA je u kombinaciji sa aksitinibom indikovana za prvu liniju lečenja uznapredovalog (naprednog) karcinoma bubrežnih ćelija (engl. renal cell carcinoma) kod odraslih. Lek KEYTRUDA je u kombinaciji sa lenvatinibom indikovana za prvu liniju lečenja uznapredovalog (naprednog) karcinoma bubrežnih ćelija (engl. renal cell carcinoma) kod odraslih. Lek KEYTRUDA kao monoterapija je indikovana za adjuvantno lečenje odraslih sa karcinomom bubrežnih ćelija kod povećanog rizika od recidiva nakon nefrektomije ili nakon nefrektomije i resekcije metastatskih lezija. 7. Kanceri sa visokom mikrosatelitskom nestabilnošću (engl. microsatellite instability-high, MSI-H) ili sa nedostatkom mehanizma popravke pogrešno sparenih baza (engl. mismatch repair deficient, dMMR): Kolorektalni kancer (engl. colorectal cancer, CRC): Lek KEYTRUDA kao monoterapija indikovana je za lečenje MSI-H ili dMMR kolorektalnog kancera kod odraslih u sledećim fazama lečenja: za prvu liniju lečenja metastatskog kolorektalnog kancera i za lečenje neresektabilnog ili metastatskog kolorektalnog kancera nakon prethodne kombinovane terapije bazirane na fluoropirimidinu; Drugi kanceri osim kolorektalnog kancera: Lek KEYTRUDA kao monoterapija indikovana je za lečenje sledećih MSI-H ili dMMR tumora kod odraslih: uznapredovalog ili rekurentnog karcinoma endometrijuma kod pacijenata koji su doživeli progresiju bolesti tokom ili nakon prethodnog lečenja terapijom koja je sadržala platinu u bilo kojoj fazi lečenja (engl. any setting) i koji nisu kandidati za kurativni hirurški zahvat ili radioterapiju i neresektabilnog ili metastatskog kancera želuca, tankog creva ili bilijarnog trakta, kod pacijenata koji su doživeli progresiju bolesti tokom ili nakon najmanje jedne prethodne terapije. 8. Karcinom jednjaka: Lek KEYTRUDA je u kombinaciji sa hemioterapijom zasnovanoj na platinu i fluoropirimidinu indikovana za prvu liniju lečenja lokalnog uznapredovalog neresektabilnog ili metastatskog karcinoma jednjaka kod odraslih pacijenata čiji tumori ekspiriraju PD-L1 sa CPS-om ≥ 10 . 9. Trostruko negativan kancer dojke (engl. triple-negative breast cancer, TNBC): Lek KEYTRUDA je u kombinaciji sa hemioterapijom za neoadjuvantno lečenje, a zatim u nastavku kao monoterapija u adjuvantnom lečenju nakon hirurškog zahvata, indikovana za lečenje odraslih pacijenata sa lokalno uznapredovalim ili ranim trostruko negativnim kancerom dojke sa visokim rizikom od recidiva; Lek KEYTRUDA je u kombinaciji sa hemioterapijom indikovana za lečenje lokalno rekurentnog neresektabilnog ili metastatskog trostruko negativnog karcinoma dojke kod odraslih čiji tumori ekspiriraju PD-L1 sa CPS-om ≥ 10 i koji prethodno nisu primili hemioterapiju za metastatsku bolest. 10. Karcinom endometrijuma (engl. endometrial carcinoma, EC): Lek KEYTRUDA je, u kombinaciji sa karboplatinom i paklitakselom, indikovana za prvu liniju lečenja primarnog uznapredovalog ili rekurentnog karcinoma endometrijuma, kod odraslih koji su kandidati za sistemsku terapiju. Lek KEYTRUDA je u kombinaciji sa lenvatinibom indikovana za lečenje uznapredovalog ili rekurentnog karcinoma endometrijuma kod odraslih koji su doživeli progresiju bolesti tokom ili nakon prethodnog lečenja terapijom koja je sadržala platinu u bilo kojoj fazi lečenja (engl. any setting) i koji nisu kandidati za kurativni hirurški zahvat ili radioterapiju. 11. Kancer grlića materice: Lek KEYTRUDA je u kombinaciji sa hemioradioterapijom (radioterapijom spoljašnjim snopom nakon koje sledi brahiterapija) indikovana za lečenje lokalno uznapredovalog kancera grlića materice stadijuma III - IVA prema FIGO klasifikaciji iz 2014., kod odraslih pacijentkinja koje prethodno nisu primile konačnu terapiju. Lek KEYTRUDA je u kombinaciji sa hemioterapijom sa ili bez bevacizumaba, indikovana za lečenje perzistentnog, rekurentnog ili metastatskog kancera grlića materice kod odraslih čiji tumori ekspiriraju PD-L1 sa CPS-om ≥ 1 . 12. Adenokarcinom želuca ili gastroezofagealnog spoja: Lek KEYTRUDA je u kombinaciji sa trastuzumabom i hemioterapijom, koja sadrži fluoropirimidin i platinu, indikovana za prvu liniju lečenja lokalno uznapredovalog neresektabilnog ili metastatskog HER2-pozitivnog adenokarcinoma želuca ili gastroezofagealnog spoja kod odraslih čiji tumori ekspiriraju PD-L1 sa CPS-om ≥ 1 . Lek KEYTRUDA je u kombinaciji sa hemioterapijom, koja sadrži fluoropirimidin i platinu, indikovana za prvu liniju lečenja lokalno uznapredovalog neresektabilnog ili metastatskog HER2-negativnog adenokarcinoma želuca ili gastroezofagealnog spoja kod odraslih čiji tumori ekspiriraju PD-L1 sa CPS-om ≥ 1 . 13. Karcinom bilijarnog trakta: Lek KEYTRUDA je u kombinaciji sa gemcitabinom i cisplatinom indikovana za prvu liniju lečenja lokalno uznapredovalog neresektabilnog ili metastatskog karcinoma bilijarnog trakta kod odraslih pacijenata

Način primene: Lek KEYTRUDA je za intravensku upotrebu. Mora se primenjivati kao intavenska infuzija u trajanju od 30 minuta. KEYTRUDA se ne sme primenjivati intravenski brzom ili bolusnom injekcijom. Kod primene u kombinaciji sa drugim lekovima, videti Sažetak karakteristika leka za istovremeno primenjene lekove. Kada se lek KEYTRUDA primenjuje kao deo kombinovane terapije koja uključuje intravensku hemioterapiju, prvo treba primeniti lek KEYTRUDA. Kada se lek KEYTRUDA primenjuje kao deo kombinovane terapije sa enfortumab vedotinom, lek KEYTRUDA treba primeniti nakon enfortumab vedotina kad se daju istog dana.

Testiranje na PD-L1 - Ako je tako navedeno u indikaciji, izbor pacijenata za lečenje lekom KEYTRUDA koji se zasniva na tumorskoj ekspresiji PD-L1 treba potvrditi validiranim testom. Testiranje na MSI/MMR - Ako je tako navedeno u indikaciji, izbor pacijenata za lečenje lekom KEYTRUDA na osnovu tumorskog statusa MSI-H/dMMR treba potvrditi validiranim testom. **Kontraindikacije:** Preosetljivost na aktivnu supstancu ili na neku od pomoćnih supstanci navedenih u

KEYTRUDA 25 mg/ml koncentrat za rastvor za infuziju

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 procenivanja PD-L1 statusa tumora, važno je odabrati dobro validiranu i robusnu metodologiju kako bi se umanjila mogućnost lažno negativnih ili lažno pozitivnih nalaza. Imunski posredovane neželjene reakcije: Kod pacijenata koji su primali pembrolizumab javile su se imunski posredovane neželjene reakcije, uključujući teške slučajeve i slučajeve sa smrtnim ishodom. Većina Imunski posredovanih 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. Imunski posredovane neželjene reakcije javile su se takođe nakon poslednje doze pembrolizumaba. Imunski posredovane neželjene reakcije koje zahvataju više od jednog organskog sistema se mogu javiti istovremeno. U slučaju sumnje na imunski posredovane 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 ≤ 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 Imunski posredovane 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 se neželjena reakcija poboljša do ≤ 1 . stepena težine i ako je doza kortikosteroida snižena na ≤ 10 mg prednizona ili ekvivalentne doze na dan. Lečenje pembrolizumabom se mora trajno prekinuti u slučaju da se ponovno pojavi bilo koja imunski posredovana 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. Imunski posredovan pneumonitis: Kod pacijenata lečenih pembrolizumabom prijavljen je pneumonitis. 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 ≥ 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. Imunski posredovan kolitis: Kod pacijenata lečenih pembrolizumabom prijavljen je kolitis (videti odeljak 4.8). Potrebno je nadzirati pacijente zbog moguće pojave znakova i simptoma kolitisa, a druge uzroke isključiti. U slučaju događaja ≥ 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 ili rekurentnog 3. stepena. Treba razmotriti potencijalni rizik od gastrointestinalne perforacije. Imunski posredovan hepatitis: Kod pacijenata lečenih pembrolizumabom prijavljen je hepatitis (videti odeljak 4.8). 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 ≥ 3 . stepena] prednizona ili ekvivalentne doze, koja se zatim postepeno snižava) i, zavisno od ozbiljnosti povećanja vrednosti enzima jetre, odložiti ili prekinuti primenu pembrolizumaba. Imunski posredovan nefritis: Kod pacijenata lečenih pembrolizumabom prijavljen je nefritis (videti odeljak 4.8). Potrebno je nadzirati pacijente zbog promena u funkciji bubrega i isključiti druge uzroke disfunkcije bubrega. U slučaju događaja ≥ 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. Imunski posredovane endokrinopatije: Tokom lečenja pembrolizumabom zapažene su teške endokrinopatije, uključujući insuficijenciju nadbubrežnih žlezda, hipofizitisa, dijabetes melitus tipa 1, dijabetesnu ketoacidozu, hipotireoidizam i hipertireoidizam. U slučaju imunski uzrokovanih endokrinopatija možda će biti potrebna dugotrajna hormonska supstitucionna terapija. Kod pacijenata lečenih pembrolizumabom prijavljena je insuficijencija nadbubrežnih žlezda (primarna i sekundarna). Kod pacijenata lečenih pembrolizumabom prijavljen je takođe hipofizitis. Potrebno je nadzirati pacijente zbog moguće pojave znakova i simptoma insuficijencije nadbubrežnih žlezda i hipofizitisa (uključujući hipopituitarizam) i isključiti druge uzroke. Potrebno je primeniti kortikosteroide za lečenje insuficijencije nadbubrežnih žlezda, kao i supstituciju drugih hormona, ako je klinički indikovano. Primenu pembrolizumaba potrebno je odložiti u slučaju insuficijencije nadbubrežnih žlezda 2. stepena ili simptomatskog hipofizitisa dok se ne uspostavi kontrola supstitucijom hormona. U slučaju insuficijencije nadbubrežnih žlezda ili simptomatskog hipofizitisa 3. ili 4. stepena primenu pembrolizumaba potrebno je odložiti ili prekinuti. 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 dijabetesnu 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 dijabetesa tipa 1 povezanog sa hiperglikemijom ≥ 3 . stepena ili ketoacidoze 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 prijavljiv 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 ≥ 3 . stepena do poboljšanja do ≤ 1 . stepena. Treba nadzirati funkciju štitaste žlezde i vrednosti hormona kako bi se osigurala odgovarajuća supstitucija hormona. Kod pacijenata sa endokrinopatijom 3. ili 4. stepena koji se poboljšao do 2. ili nižeg stepena, i koji je kontrolisan hormonskom supstitucionom terapijom, ukoliko je indikovano, može da se razmotri nastavak lečenja pembrolizumabom nakon postepenog snižavanja doze kortikosteroida, ukoliko je potrebno. U protivnom, lečenje je potrebno prekinuti. Imunski posredovane 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 u slučaju kožnih reakcija 3. stepena dok se one ne poboljšaju do ≤ 1 . stepena ili trajno prekinuti primenu pembrolizumaba u slučaju kožnih reakcija 4. stepena i primeniti kortikosteroide. Kod pacijenata lečenih pembrolizumabom prijavljeni su slučajevi Stevens-Johnson-ovog sindroma (SJS) i toksične epidermalne nekrolize (TEN). U slučaju pojave sumnje na SJS ili TEN potrebno je odložiti primenu pembrolizumaba i pacijenta uputiti u specijalizovano odeljenje zbog procene stanja i lečenja. Ako se SJS ili TEN potvrdi, potrebno je trajno prekinuti primenu pembrolizumaba. Potreban 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 Imunski posredovane neželjene reakcije: Kod pacijenata u kliničkim studijama ili nakon stavljanja leka u promet prijavljene su i sledeće klinički značajne imunski uzrokovane neželjene reakcije: uveitis, artritis, miozitis, miokarditis, pankreatitis, Guillain Barré-ov sindrom, mijastenični sindrom, hemolitička anemija, sarkoidoza, encefalitis i mijelitis, vaskulitis, sklerozirajući holangitis, gastritis, neinfektivni cistitis i hipoparatiroidizam. Zavisno od težine ili tipa neželjene reakcije, potrebno je odložiti primenu pembrolizumaba za događaje 2. i 3. stepena i primeniti kortikosteroide. Pembrolizumab se može ponovno uvesti u terapiju unutar 12 nedelja nakon poslednje doze leka KEYTRUDA ako se neželjena reakcija poboljša do ≤ 1 . stepena težine i ako je doza kortikosteroida snižena na ≤ 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. U slučaju miokarditisa, encefalitisa ili Guillain-Barré-ovog sindroma 3. ili 4. stepena, primenu pembrolizumaba je potrebno trajno prekinuti. Neželjena dejstva povezana sa transplantacijom. Odbacivanje transplantiranog solidnog organa: 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 cHL koji su podvrgnuti alogenom HSCT-u nakon prethodnog izlaganja pembrolizumabu zabeleženi su slučajevi bilo kalem protiv domaćina (engl. Graft-Versus-Host-Disease, GVHD) i venokluzivne 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

KEYTRUDA 25 mg/ml koncentrat za rastvor za infuziju

pacijenta sa alogeniom 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 reakcija na infuziju 3. ili 4. stepena, potrebno je prekinuti infuziju i trajno prekinuti lečenje pembrolizumabom. Pacijenti sa reakcijom na infuziju 1. ili 2. stepena mogu da nastave da primaju pembrolizumab pod strogim nadzorom; može da se razmotri premedikacija antipiretikom i antihistaminikom. Primena pembrolizumaba u kombinaciji sa hemioterapijom: Pembrolizumab u kombinaciji sa hemioterapijom trebalo bi primenjivati uz oprez kod pacijenata starosti ≥ 75 godina nakon pažljivog razmatranja mogućeg odnosa koristi i rizika za pojedinačnog pacijenta. 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 ≥ 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 bio procenjen u komparativnoj studiji (KEYNOTE-361). U studiji KEYNOTE-361 primećen je veći broj smrtnih slučajeva unutar perioda od 6 meseci od početka lečenja, nakon čega je zabeleženo dugoročno bolje preživljavanje uz monoterapiju pembrolizumabom u poređenju sa hemioterapijom. Specifični faktor(i) povezani sa ranom pojavom smrti nisu mogli da budu identifikovani. Pre nego što započnu lečenje kod pacijenata sa urotelijalnim karcinomom za koje se smatra da su pogodni za kombinovanu terapiju zasnovanu na karboplatinu, lekari bi trebalo da uzmu u obzir kasniji početak efekta pembrolizumaba. U studiji KEYNOTE-052 su bili uključeni i pacijenti pogodni 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 smatra da su nepodgovni 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 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 pembrolizumaba kada se koristi u kombinaciji sa hemioterapijom u odnosu na primenu u monoterapiji. Lekari bi trebalo da razmotre odnos koristi i rizika raspoloživih terapijskih opcija (pembrolizumab kao monoterapija ili pembrolizumab u kombinaciji sa hemioterapijom) pre početka terapije kod prethodno nelečenih pacijenata sa NSCLC-om čiji tumori eksprimiraju PD-L1. U studiji KEYNOTE-042 je uz monoterapiju pembrolizumabom u odnosu na hemioterapiju primećen veći broj smrtnih slučajeva do 4 meseca od uvođenja terapije, nakon čega je zabeležena dugoročna povoljna stopa preživljavanja. Primena pembrolizumaba za prvu liniju lečenja pacijenata sa HNSCC-om: Uopšteno je primećena veća učestalost neželjenih reakcija kod primene pembrolizumaba u kombinovanoj terapiji u odnosu na onu zabeleženu kod monoterapije pembrolizumabom ili primene samo hemioterapije, što odražava doprinos svake od tih komponenti. Pre uvođenja lečenja kod pacijenata sa HNSCC-om čiji tumori eksprimiraju PD-L1, lekari bi trebalo da razmotre odnos koristi i rizika dostupnih terapijskih opcija (monoterapije pembrolizumabom ili kombinacije pembrolizumaba i hemioterapije). Primena pembrolizumaba za lečenje pacijenata sa uznapredovalim ili rekurentnim MSI-H ili dMMR karcinomom endometrija: Nije dostupno direktno poređenje pembrolizumaba kod primene u kombinaciji s lenvatinibom u odnosu na primenu u monoterapiji. Pre uvođenja lečenja kod pacijenata sa uznapredovalim ili rekurentnim MSI-H ili dMMR karcinomom endometrija, lekari trebaju da razmotre odnos koristi i rizika dostupnih terapijskih opcija (monoterapije pembrolizumabom ili kombinacije pembrolizumaba i lenvatiniba). Primena pembrolizumaba za adjuvantno lečenje pacijenata sa melanomom: Zabeležen je trend povećanja učestalosti teških i ozbiljnih neželjenih reakcija kod pacijenata starosti ≥ 75 godina. Podaci o bezbednosti pembrolizumaba kod adjuvantnog lečenja melanoma kod pacijenata starosti ≥ 75 godina su ograničeni. Primena pembrolizumaba u kombinaciji sa aksomatinom za prvu liniju lečenja pacijenata sa RCC-om: Kada se pembrolizumab primenjuje u kombinaciji sa aksomatinom, prijavljena učestalost porasta vrednosti ALT-a i AST-a 3. i 4. stepena kod pacijenata sa naprednim RCC-om bila je viša od očekivane (videti odeljak 4.8). Vrednosti enzima jetre je potrebno kontrolisati pre početka lečenja i povremeno tokom cele terapije. Može se razmotriti učestalije praćenje vrednosti enzima jetre nego kada se ti lekovi primenjuju u monoterapiji. Potrebno je pridržavati se odgovarajućih smernica za praćenje i zbrinjavanje kod svakog od ova dva lekova. Primena pembrolizumaba za prvu liniju lečenja pacijenata sa MSI-H/dMMR CRC-om: U studiji KEYNOTE-177, stope hazarda za ukupno preživljavanje bile su veće za pembrolizumab u odnosu na hemioterapiju za prva 4 meseca lečenja, nakon čega je za pembrolizumab zabeležena dugoročna korist u smislu preživljenja. Primena pembrolizumaba za prvu liniju lečenja pacijenata sa BTC-om: Holangitis i infekcije bilijarnog trakta nisu retka pojava kod pacijenata sa BTC-om. U studiji KEYNOTE-966 događaji holangitisa prijavljeni su u obe lečene grupe (kod 11,2% [n=59] pacijenata u grupi koja je primala pembrolizumab plus hemioterapiju i kod 10,3% [n=55] pacijenata u grupi koja je primala placebo plus hemioterapiju). Pacijenti sa bilijarnim stentovima i drevovima (n=74) bili su izloženi povećanom riziku od holangitisa i infekcija bilijarnog trakta u studiji KEYNOTE-966 (39,4% [n=13] pacijenata u grupi koja je primala pembrolizumab plus hemioterapiju naspram 29,3% [n=12] pacijenata u grupi koja je primala placebo plus hemioterapiju). Pacijente sa BTC-om (naročito one sa bilijarnim stentovima) treba pažljivo pratiti zbog mogućeg razvoja holangitisa ili infekcija bilijarnog trakta pre uvođenja lečenja i redovno nakon toga. Pacijenti koji nisu bili uključeni u kliničke studije: Pacijenti sa sledećim stanjima nisu bili uključeni u kliničke studije: aktivnim metastazama u centralnom nervnom sistemu (CNS); ECOG PS ≥ 2 (osim kod urotelijalnog karcinoma i RCC); 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 imunske posredovane neželjene reakcije tokom lečenja ipilimumabom, definisane kao bilo koje 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 kliničke studije 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 x GGN) ili jetre (bilirubin > 1,5 x GGN, ALT, AST > 2,5 x 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. Postoje ograničeni podaci o bezbednosti i efikasnosti leka KEYTRUDA kod pacijenata sa očnim melanomom. Nakon što se pažljivo razmotri mogući povećani rizik, pembrolizumab može da se primenjuje uz odgovarajuću medicinsku negu kod tih pacijenata. Kartica 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 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 imunske posredovane neželjene reakcije, nakon uvođenja pembrolizumaba. Kortikosteroidi se mogu primeniti i kao premedikacija kada se pembrolizumab daje u kombinaciji sa hemioterapijom, kao antiemetička profilaksa i/ili za ublažavanje neželjenih reakcija povezanih sa hemioterapijom. Plodnost, trudnoća i dojenje: Žene u reproduktivnom periodu: 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 mrtvorodenja. Poznato je da humani imunoglobulini G4 (IgG4) prolaze kroz placentalnu barijeru, stoga, budući da je pembrolizumab IgG4, može da dođe do trudnoći i 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

KEYTRUDA 25 mg/ml koncentrat za rastvor za infuziju

klinički podaci o mogućim efektima pembrolizumaba na plodno. 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 ima neznatan uticaj na sposobnost upravljanja vozilima i rukovanja mašinama. Kod nekih pacijenata prijavljena je vrtoglavica i zamor nakon primene pembrolizumaba. Neželjena dejstva: Sažetak bezbednosnog profila Pembrolizumab se najčešće povezuje sa imunski posredovanim neželjenim reakcijama. Većina njih, uključujući teške reakcije, se povukla nakon uvođenja odgovarajućeg lečenja ili obustavljanja primene pembrolizumaba. Bezbednost pembrolizumaba kao monoterapije ispitana je kod 7631 pacijenta sa različitim tipovima tumora koji su u kliničkim studijama primali lek u jednoj od četiri doze (2 mg/kg telesne mase svake 3 nedelje, 200 mg svake 3 nedelje, ili 10 mg/kg telesne mase svake 2 ili 3 nedelje). U ovoj populaciji pacijenata, srednje vreme praćenja bilo je 8,5 meseci (raspon: 1 dan do 39 meseci) a najučestalije neželjene reakcije pri primeni pembrolizumaba bile su zamor (31%), dijareja (22%) i mučnina (20%). Većina prijavljenih neželjenih reakcija kod monoterapije bila je po težini 1. ili 2. stepena. Najozbiljnije neželjene reakcije bile su imunski posredovane neželjene reakcije i teške reakcije na infuziju. Učestalost imunski uzrokovanih neželjenih reakcija svih stepena težine iznosila je 37%, a onih 3. - 5. stepena 9% kad se monoterapija pembrolizumabom primenivala u adjuvantnom lečenju (n=1480), a 25% (svi stepeni) i 6% (3. - 5. stepen) kod primene za lečenje metastatske bolesti. Kod primene u adjuvantnom lečenju nisu utvrđene nove imunski posredovane neželjene reakcije. Kad se pembrolizumab primenjuje u kombinaciji sa drugim lekovima, pre početka lečenja videti Sažetak karakteristika leka za relevantne komponente kombinovane terapije. Bezbednost pembrolizumaba u kombinaciji sa hemioterapijom ili CRT procenjena je kod 6 093 pacijenta sa različitim tipovima tumora koji su u kliničkim studijama primali pembrolizumab u dozi od 200 mg, 2 mg/kg telesne mase ili 10 mg/kg telesne mase svake 3 nedelje. U ovoj populaciji pacijenata najučestalije neželjene reakcije bile su anemija (53%), mučnina (52%), dijareja (36%), zamor (35%), konstipacija (32%), povraćanje (28%), smanjenje broja neutrofila (28%) i smanjen apetit (27%). Incidenca neželjenih reakcija 3 - 5. stepena težine kod pacijenata sa NSCLC iznosila je 69% za pembrolizumab u kombinovanoj terapiji i 61% za samo hemioterapiju, kod pacijenata sa HNSCC iznosila je 85% za pembrolizumab u kombinovanoj terapiji i 84% za hemioterapiju sa cetuksimabom, kod pacijenata sa karcinomom jednjaka iznosila je 86% za pembrolizumab u kombinovanoj terapiji i 83% uz samo hemioterapiju, kod pacijenata sa TNBC-om 80% za pembrolizumab u kombinovanoj terapiji i 77% samo uz hemioterapiju, kod pacijenata sa karcinomom grlića materice 77% za pembrolizumab u kombinovanoj terapiji (hemioterapija sa ili bez bevacizumaba ili u kombinaciji sa CRT) i 71% uz hemioterapiju sa bevacizumabom ili bez njega ili samo CRT, kod pacijenata sa karcinomom želuca 74% za pembrolizumab u kombinovanoj terapiji (hemioterapija sa ili bez trastuzumaba) i 68% uz hemioterapiju sa ili bez trastuzumaba, kod pacijenata sa karcinomom bilijarnog trakta 85% za pembrolizumab u kombinovanoj terapiji i 84% uz samo hemioterapiju, a kod pacijenata sa EC-om 59% uz pembrolizumab u kombinovanoj terapiji i 46% uz samo hemioterapiju. Pembrolizumab u kombinaciji sa inhibitorima tirozin kinaze - Kad se pembrolizumab primenjuje u kombinaciji sa aksitinibom ili lenvatinibom, pre početka lečenja videti Sažetak karakteristika leka za aksitinib odnosno lenvatinib. Za dodatne informacije o bezbednosti lenvatiniba vezano za uznapredovali RCC videti Sažetak karakteristika leka Kisplyx, a vezano za uznapredovali EC Sažetak karakteristika leka Lenvima. Za dodatne informacije o bezbednosti aksitiniba vezano za povišene vrednosti jetrenih enzima. Bezbednost pembrolizumaba u kombinaciji sa aksitinibom ili lenvatinibom kod uznapredovalog RCC-a i u kombinaciji sa lenvatinibom kod uznapredovalog EC-a ocenjena je kod ukupno 1456 pacijenata sa uznapredovalim RCC-om ili uznapredovalim EC-om koji su u kliničkim studijama primali pembrolizumab u dozi od 200 mg svake 3 nedelje sa aksitinibom u dozi od 5 mg dva puta na dan ili lenvatinibom u dozi od 20 mg jedanput na dan. U tim su populacijama pacijenata najčešće neželjene reakcije bile dijareja (58%), hipertenzija (54%), hipotireoidizam (46%), zamor (41%), smanjen apetit (40%), mučnina (40%), artralgija (30%), povraćanje (28%), smanjenje težine (28%), disfonija (28%), bol u abdomenu (28%), proteinurija (27%), sindrom palmarno-plantarne eritrodizestezije (26%), osip (26%), stomatitis (25%), konstipacija (25%), mišićno-koštana bol (23%), glavobolja (23%) i kašalj (21%). Incidenca neželjenih reakcija 3 - 5. stepena kod pacijenata sa RCC-om iznosila je 80% uz pembrolizumab u kombinovanoj terapiji sa aksitinibom ili lenvatinibom i 71% uz sunitinib primenjen samostalno. Kod pacijenata sa EC-om, incidenca neželjenih reakcija 3 - 5. stepena iznosila je 89% uz pembrolizumab u kombinovanoj terapiji sa lenvatinibom i 73% uz samo hemioterapiju. Tabelarni prikaz neželjenih reakcija Neželjene reakcije zabeležene u kliničkim ispitivanjima pembrolizumaba kao monoterapije ili u kombinaciji sa hemioterapijom ili CRT ili drugim antitumorskim lekovima, ili prijavljene nakon stavljanja leka u promet prikazane su u Tabeli 2. 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. Neželjene reakcije za koje se zna da se javljaju kada se pembrolizumab ili komponente kombinovane terapije primenjuju posebno mogu se javiti i tokom lečenja tim lekovima u kombinaciji, čak i ako nisu prijavljene u kliničkim studijama kombinovane terapije. Za dodatne informacije o bezbednosti kad se pembrolizumab primenjuje u kombinaciji sa drugim lekovima, videti Sažetak karakteristika leka za relevantne komponente kombinovane terapije.

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

	Monoterapija	U kombinaciji sa hemioterapijom	U kombinaciji sa aksitinibom ili lenvatinibom
Infekcije i infestacije			
Veoma česta			infekcija mokraćnih puteva
Česta	pneumonija	pneumonija	Pneumonija
Poremećaji krvi i limfnog sistema			
Veoma česta	anemija	anemija, neutropenija, trombocitopenija	Anemija
Česta	trombocitopenija, neutropenija, limfopenija	febrilna neutropenija, leukopenija, limfopenija	neutropenija, trombocitopenija, limfopenija, leukopenija
Povremena	leukopenija, imunska trombocitopenija, eozinofilija	hemolitička anemija*, eozinofilija	Eozinofilija
Retka	hemolitička anemija*, hemofagocitna limfohistiocitoza, izolovana aplazija crvenih krvnih ćelija	imunska trombocitopenija	
Poremećaji imunskog sistema			
Česta	reakcija na infuziju*	reakcija na infuziju*	reakcija na infuziju*
Povremena	sarkoidoza*		
Retka		sarkoidoza	

KEYTRUDA 25 mg/ml koncentrat za rastvor za infuziju

Nepoznato	odbacivanje transplantiranog solidnog organa		
Endokrini poremećaji			
Veoma česta	hipotireoidizam*	hipotireoidizam*	hipotireoidizam
Česta	hipertireoidizam	adrenalna insuficijencija*, hipertireoidizam*, tireoiditis*	adrenalna insuficijencija*, hipertireoidizam, tireoiditis*
Povremena	adrenalna insuficijencija*, hipofizitis*, tireoiditis*	hipofizitis*	hipofizitis*
Retka	hipoparatiroidizam	hipoparatiroidizam	ipoparatiroidizam
Poremećaji metabolizma i ishrane			
Veoma česta	smanjen apetit	hipokalemija, smanjen apetit	smanjen apetit
Česta	hiponatremija, hipokalemija, hipokalcemija	hiponatremija, hipokalcemija	hiponatremija, hipokalemija, hipokalcemija
Povremena	diabetes melitus tip 1*	diabetes melitus tip 1*	diabetes melitus tip 1*
Psihijatrijski poremećaji			
Veoma česta		nesanica	
Česta	Nesanica		Nesanica
Poremećaji nervnog sistema			
Veoma česta	glavobolja	periferna neuropatija, glavobolja, vrtoglavica	glavobolja, disgezija
Česta	vrtoglavica, periferna neuropatija, letargija, disgezija	disgezija, letargija	vrtoglavica, periferna neuropatija, letargija
Povremena	miastenični sindrom*, epilepsija	encefalitis*, epilepsija	miastenični sindrom*, encefalitis*
Retka	Guillain-Barré-ov sindrom*, encefalitis*, mijelitis*, optički neuritis, meningitis (aseptični)*	miastenični sindrom, Guillain Barré-ov sindrom*, optički neuritis, meningitis (aseptični)	optički neuritis
Poremećaji oka			
Česta	suvo oko	suvo oko	suvo oko
Povremena	uveitis*	uveitis*	uveitis*
Retka	Vogt-Koyanagi-Harada sindrom		Vogt-Koyanagi-Harada sindrom
Kardiološki poremećaji			
Česta	srčana aritmija [‡] (uključujući atrijalnu fibrilaciju)	srčana aritmija [‡] (uključujući atrijalnu fibrilaciju)	srčana aritmija [‡] (uključujući atrijalnu fibrilaciju)
Povremena	miokarditis, perikarditis*, perikardijalni izliv	miokarditis*, perikarditis*, perikardijalni izliv	miokarditis, perikardijalni izliv
Vaskularni poremećaji			
Veoma česta			Hipertenzija
Česta	hipertenzija	hipertenzija	
Povremena		vaskulitis*	vaskulitis*
Retka	vaskulitis*		
Respiratorni, torakalni i mediastinalni poremećaji			
Veoma česta	dispnea, kašali	dispnea, kašali	dispnea, kašali
Česta	pneumonitis*	pneumonitis*	pneumonitis*
Gastrointestinalni poremećaji			
Veoma česta	dijareja, bol u abdomenu*, mučnina, povraćanje, konstipacija	dijareja, mučnina, povraćanje, bol u abdomenu*, konstipacija	dijareja, bol u abdomenu*, mučnina, povraćanje, konstipacija
Česta	kolitis*, suva usta	kolitis*, gastritis*, suva usta	kolitis*, pankreatitis*, gastritis*, suva usta

KEYTRUDA 25 mg/ml koncentrat za rastvor za infuziju

Povremena	pankreatitis*, gastritis*, gastrointestinalna ulceracija*	pankreatitis*, gastrointestinalna ulceracija*	gastrointestinalna ulceracija*
Retka	egzokrina insuficijencija pankreasa perforacija tankog creva, celijakija	egzokrina insuficijencija pankreasa perforacija tankog creva, celijakija	perforacija tankog creva
Nepoznato			egzokrina insuficijencija pankreasa, celijakija
Hepatobilijarni poremećaji			
Česta	hepatitis*	hepatitis*	hepatitis*
Retka	sklerozirajući holangitis	sklerozirajući holangitis*	
Poremećaji kože i potkožnog tkiva			
Veoma česta	pruritus*, osip*	alopecija, pruritus*, osip*	osip*, pruritus*
Česta	teške kožne reakcije*, eritem, dermatitis, suva koža, vitiligo*, ekcem, alopecija, akneiformni dermatitis	teške kožne reakcije*, dermatitis, eritem, suva koža, akneiformni dermatitis, ekcem	teške kožne reakcije*, dermatitis, suva koža, eritem, akneiformni dermatitis, alopecija
Povremena	psorijaza, lihenoidna keratoza*, papule, promene boje kose	psorijaza, lihenoidna keratoza*, vitiligo*, papule	ekcem, lihenoidna keratoza*, psorijaza, vitiligo*, papule, promena boje kose
Retka	Stevens-Johnson-ov sindrom, nodozni eritem, toksična epidermalna nekroliza	Stevens-Johnson-ov sindrom, nodozni eritem, promene boje kose	toksična epidermalna nekroliza, Stevens-Johnson-ov sindrom
Poremećaji mišićno-koštanog sistema i vezivnog tkiva			
Veoma česta	bol u mišićima i kostima*, artralgija	bol u mišićima i kostima*, artralgija	artralgija, bol u mišićima i kostima*, miozitis*, bol u ekstremitetima
Česta	miozitis*, bol u ekstremitetima, artritis*	miozitis*, bol u ekstremitetima, artritis*	artritis*
Povremena	tenosinovitis*	tenosinovitis*	tenosinovitis*
Retka	Sjogren-ov sindrom	Sjogren-ov sindrom	Sjogren-ov sindrom
Poremećaji bubrega i urinarnog sistema			
Česta		akutno oštećenje bubrega	nefritis*
Povremena	nefritis*	nefritis*, neinfektivni cistitis	
Retka	neinfektivni cistitis		neinfektivni cistitis
Opšti poremećaji i reakcije na mestu primene			
Veoma česta	zamor, astenija, edem*, pireksija	zamor, astenija, pireksija, edem*	zamor, astenija, edem*, pireksija
Česta	bolest nalik gripu, drhtavica	bolest nalik gripu, drhtavica	bolest nalik gripu, drhtavica
Ispitivanja			
Veoma česta		povišene vrednosti alanin aminotransferaze, povišene vrednosti aspartat aminotransferase, povišene vrednosti kreatinina u krvi	povišene vrednosti lipaze, povišene vrednosti alanin aminotransferaze, povišene vrednosti aspartat aminotransferaze, povišene vrednosti kreatinina u krvi
Česta	povišene vrednosti alanin aminotransferaze, povišene vrednosti aspartat aminotransferaze, povišene vrednosti alkalne fosfataze u krvi, hiperkalcemija, povišene vrednosti bilirubina u krvi, povišene vrednosti kreatinina u krvi	povišene vrednosti bilirubina u krvi, povišene vrednosti alkalne fosfataze u krvi, hiperkalcemija	povišene vrednosti amilaze, povišene vrednosti bilirubina u krvi, povišene vrednosti alkalne fosfataze u krvi, hiperkalcemija
Povremena	povišene vrednosti amilaze	povišene vrednosti amilaze	

Kada se pembrolizumab primenjuje u kombinaciji sa enfortumab vedotinom, pre početka lečenja videti sažetak karakteristika leka za enfortumab vedotin. Bezbednost pembrolizumaba u kombinaciji sa enfortumab vedotinom ocenjivala se među 564 pacijenta sa neresektabilnim ili metastatskim urotelijalnim karcinomom koji su primali pembrolizumab u dozi od 200 mg 1. dana i enfortumab vedotin u dozi od 1,25 mg/kg 1. i 8. dana svakog 21-dnevnog ciklusa. Sveukupno je uočena incidenca neželjenih reakcija kod primene pembrolizumaba u kombinaciji sa enfortumab vedotinom bila veća nego kod primene pembrolizumaba u monoterapiji, što odražava doprinos enfortumab vedotina i duže trajanje lečenja kod primene kombinovane terapije. Neželjene reakcije su generalno bile slične onima uočenim kod pacijenata koji su primali pembrolizumab ili enfortumab vedotin u monoterapiji. Incidenca makulo-papularnog osipa svih stepena iznosila je 36%

KEYTRUDA 25 mg/ml koncentrat za rastvor za infuziju

(10% 3 - 4. stepena), što je više nego što je uočeno uz pembrolizumab u monoterapiji. Generalno su učestalosti neželjenih događaja bile više kod pacijenata starosti ≥ 65 godina nego kod onih mlađih od 65 godina, posebno za ozbiljne neželjene događaje (56,3% odnosno 35,3%) i događaje ≥ 3 . stepena težine (80,3% odnosno 64,2%), a slično je uočeno i u poredbenoj grupi koja je primala hemioterapiju.

Opis odabranih neželjenih reakcija Podaci o sledećim imunski posredovanim neželjenim reakcijama zasnovani su na kliničkim ispitivanjima kod pacijenata koji su primili pembrolizumab u jednoj od četiri doze (2 mg/kg telesne mase svake 3 nedelje ili 10 mg/kg telesne mase 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. **Imunski posredovane neželjene reakcije** *Imunski posredovan pneumonitis*: Pneumonitis se javio kod 324 (4,2%) pacijenta lečena pembrolizumabom, uključujući slučajeve 2. stepena kod 143 (1,9%) pacijenta, slučajeve 3. stepena kod 81 (1,1%) pacijenta, slučajeve 4. stepena kod 19 (0,2%) pacijenta i slučajeve 5. stepena kod 9 (0,1%) pacijenta. Medijana vremena do pojave pneumonitisa iznosila je 3,9 meseci (raspon: 2 dana do 27,2 meseca). Medijana trajanja iznosila je 2,0 meseca (raspon: 1 dan do 51,0+ meseca). Pneumonitis se češće javljao kod pacijenata koji su prethodno primali torakalnu radioterapiju (8,1%) nego kod pacijenata koji prethodno nisu primali torakalnu radioterapiju (3,9%). Pneumonitis je doveo do prekida lečenja pembrolizumabom kod 131 (1,7%) pacijenta. Pneumonitis se povukao kod 196 pacijenata, kod 6 sa posledicama. Kod pacijenata sa nesitnoćelijskim karcinomom pluća pneumonitis se javio kod 230 (6,1%) pacijenata, uključujući slučajeve 2. stepena kod 103 (2,7%) pacijenata, slučajeve 3. stepena kod 63 (1,7%) pacijenata, slučajeve 4. stepena kod 17 (0,4%) pacijenata i slučajeve 5. stepena kod 10 (0,3%) pacijenata. Kod pacijenata sa lokalno uznapredovalim ili metastatskim nesitnoćelijskim karcinomom pluća pneumonitis se javio kod 8,9% pacijenata koji su prethodno primali torakalnu radioterapiju. Kod pacijenata sa cHL-om incidenca pneumonitisa (svi stepeni) kretala se u rasponu od 5,2% u studiji KEYNOTE-087 (n=210) do 10,8% u studiji KEYNOTE-204 (n=148). *Imunski posredovan kolitis*: Kolitis se javio kod 158 (2,1%) pacijenata lečenih pembrolizumabom, uključujući slučajeve 2. stepena kod 49 (0,6%) pacijenata, slučajeve 3. stepena kod 82 (1,1%) pacijenta i slučajeve 4. stepena kod 6 (0,1%) pacijenata. Medijana vremena do pojave kolitisa iznosila je 4,3 meseci (raspon: 2 dana do 24,3 meseca). Medijana trajanja iznosila je 1,1 mesec (raspon: 1 dan do 45,2 meseci). Kolitis je doveo do prekida lečenja pembrolizumabom kod 48 (0,6%) pacijenata. Kolitis se povukao kod 132 pacijenata, kod dva sa posledicama. Kod pacijenata sa CRC-om lečenih pembrolizumabom u monoterapiji (n=153), incidenca kolitisa je bila 6,5% (svi stepeni) sa 2,0% 3. stepena i 1,3% 4. stepena. *Imunski posredovan hepatitis*: Hepatitis se javio kod 80 (1,0%) pacijenata lečenih pembrolizumabom, uključujući slučajeve 2. stepena kod 12 (0,2%) pacijenata, slučajeve 3. stepena kod 55 (0,7%) pacijenata i slučajeve 4. stepena kod 8 (0,1%) pacijenata. Medijana vremena do nastupa hepatitisa iznosila je 3,5 meseci (raspon: 8 dana do 26,3 meseca). Medijana trajanja iznosila je 1,3 meseca (raspon: 1 dan do 29,0+ meseci). Hepatitis je doveo do prekida lečenja pembrolizumabom kod 37 (0,5%) pacijenata. Hepatitis se povukao kod 60 pacijenata. *Imunski posredovan nefritis*: Nefritis se javio kod 37 (0,5%) pacijenata lečenih monoterapijom pembrolizumabom, uključujući slučajeve 2. stepena kod 11 (0,1%) pacijenata, slučajeve 3. stepena kod 19 (0,2%) pacijenata i slučajeve 4. stepena kod 2 (<0,1%) pacijenta. Medijana vremena do nastupa nefritisa iznosila je 4,2 meseca (raspon: 12 dana do 21,4 meseci). Medijana trajanja iznosila je 3,3 meseci (raspon: 6 dana do 28,2+ meseca). Nefritis je doveo do prekida lečenja pembrolizumabom kod 17 (0,2%) pacijenata. Nefritis se povukao kod 25 pacijenata, kod 5 sa posledicama. Kod pacijenata sa neskvamoznim NSCLC-om lečenih pembrolizumabom u kombinaciji sa pemetrekseidom i hemioterapijom zasnovanoj na platinu (n=488) incidenca nefritisa iznosila je 1,4% (svi stepeni), uz 0,8% događaja 3. stepena i 0,4% događaja 4. stepena. *Imunski posredovane endokrinopatije*: Insuficijencija nadbubrežnih žlezda se javila kod 74 (1,0%) pacijenta lečenih pembrolizumabom, uključujući slučajeve 2. stepena kod 34 (0,4%) pacijenata, slučajeve 3. stepena kod 31 (0,4%) pacijenta i slučajeve 4. stepena kod 4 (0,1%) pacijenta. Medijana vremena do nastupa insuficijencije nadbubrežnih žlezda iznosila je 5,4 meseci (raspon: 1 dan do 23,7 meseci). Medijana trajanja nije dostignuta (raspon: 3 dana do 40,1+ meseci). Insuficijencija nadbubrežnih žlezda dovela je do prekida lečenja pembrolizumabom kod 13 (0,2%) pacijenata. Insuficijencija nadbubrežnih žlezda povukla se kod 28 pacijenata, od kojih kod 11 sa posledicama. Hipofizitis se javio kod 52 (0,7%) pacijenata lečenih pembrolizumabom, uključujući slučajeve 2. stepena kod 23 (0,3%) pacijenata, slučajeve 3. stepena kod 24 (0,3%) pacijenta i slučaj 4. stepena kod 1 (<0,1%) pacijenta. Medijana vremena do pojave hipofizitisa iznosila je 5,9 meseci (raspon: 1 dan do 17,7 meseci). Medijana trajanja iznosila je 3,6 meseci (raspon: 3 dana do 48,1+ meseci). Hipofizitis je doveo do prekida lečenja pembrolizumabom kod 14 (0,2%) pacijenata. Hipofizitis se povukao kod 23 pacijenata, od kojih kod 8 sa posledicama. Hipertireoidizam se javio kod 394 (5,2%) pacijenta lečenih pembrolizumabom, uključujući slučajeve 2. stepena kod 108 (1,4%) pacijenata i slučajeve 3. stepena kod 9 (0,1%) pacijenata. Medijana vremena do pojave hipertireoidizma iznosila je 1,4 meseca (raspon: 1 dan do 23,2 meseci). Medijana trajanja iznosila je 1,6 meseci (raspon: 4 dana do 43,1+ meseci). Hipertireoidizam je doveo do prekida lečenja pembrolizumabom kod 4 (0,1%) pacijenta. Hipertireoidizam se povukao kod 326 (82,7%) pacijenata, kod 11 sa posledicama. Kod pacijenata sa melanomom, NSCLC i RCC-om, koji su primali monoterapiju pembrolizumabom za adjuvantno lečenje (n=2060), incidenca hipertireoidizma iznosila je 11,0%, a većina slučajeva bila je 1. ili 2. stepena težine. Hipertireoidizam se javio kod 939 (12,3%) pacijenata lečenih pembrolizumabom, uključujući slučajeve 2. stepena kod 687 (9,0%) pacijenata i slučajeve 3. stepena kod 8 (0,1%) pacijenata. Medijana vremena do pojave hipertireoidizma iznosila je 3,4 meseci (raspon: 1 dan do 25,9 meseci). Medijana trajanja nije dostignuta (raspon: 2 dana do 63,0+ meseci). Hipertireoidizam je doveo do prekida lečenja pembrolizumabom kod 6 (0,1%) pacijenata. Hipertireoidizam se povukao kod 216 (23,0%) pacijenata, kod 16 sa posledicama. Kod pacijenata sa cHL (n=389) incidenca hipertireoidizma bila je 17%, od kojih su svi bili 1. ili 2. stepena težine. Kod pacijenata sa HNSCC-om lečenih pembrolizumabom u monoterapiji (n=909) incidenca hipertireoidizma iznosila je 16,1% (svi stepeni) uz 0,3% slučajeva 3. stepena. Kod pacijenata sa HNSCC-om lečenih pembrolizumabom u kombinaciji sa hemioterapijom koja sadrži platinu i 5-FU (n=276) incidenca hipertireoze iznosila je 15,2%, a svi slučajevi su bili 1. ili 2. stepena težine. Kod pacijenata lečenih pembrolizumabom u kombinaciji sa aksitinibom ili lenvatinibom (n=1456) incidenca hipertireoidizma iznosila je 46,2% (svi stepeni), uz 0,8% slučajeva 3. ili 4. stepena. Kod pacijenata sa melanomom, NSCLC i RCC-om, koji su primali monoterapiju pembrolizumabom za adjuvantno lečenje (n=2060), incidenca hipertireoidizma iznosila je 18,5%, a većina slučajeva bila je 1. ili 2. stepena težine. *Imunski posredovane kožne neželjene reakcije*: Imunski uzrokovane teške kožne reakcije javile su se kod 130 (1,7%) pacijenata lečenih pembrolizumabom, uključujući slučajeve 2. stepena kod 11 (0,1%) pacijenata, slučajeve 3. stepena kod 103 (1,3%) pacijenta, slučaj 4. stepena kod 1 (<0,1%) pacijenta i slučaj 5. stepena kod 1 pacijenta (<0,1%). Medijana vremena do pojave teških kožnih reakcija iznosila je 2,8 meseca (raspon: 2 dana do 25,5 meseci). Medijana trajanja iznosila je 1,9 meseci (raspon: 1 dan do 47,1+ meseci). Teške kožne reakcije dovele su do prekida lečenja pembrolizumabom kod 18 (0,2%) pacijenata. Teške kožne reakcije povukle su se kod 95 pacijenata, a kod 2 sa posledicama. Zabeleženi su retki slučajevi SJS i TEN, od kojih su neki bili sa smrtnim ishodom. *Komplikacije alogene HSCT kod pacijenata sa cHL*: Od 14 pacijenata koji su učestvovali u studiji KEYNOTE-013 koji su nakon lečenja pembrolizumabom podvrgnuti alogenoj HSCT, kod 6 pacijenata prijavljen je akutni GVHD (engl. graft-versus-host-disease) i kod 1 pacijenta hronični GVHD; ni jedan slučaj nije imao smrtni ishod. Kod dva pacijenta je zabeležena venookluzivna bolest jetre, koja se u jednom slučaju završila smrtnim ishodom. Kod jednog pacijenta je nakon transplantacije zabeležen engraftment sindrom. Od 32 pacijenata koji su učestvovali u studiji KEYNOTE-087 koja su nakon lečenja pembrolizumabom podvrgnuta alogenoj HSCT, kod 16 pacijenata prijavljen je akutni GVHD, a kod 7 pacijenata hronični GVHD, koji je u dva slučaja imao smrtni ishod. Ni kod jednog pacijenta nije zabeležena venookluzivna bolest jetre. Nijedan pacijent nije imao engraftment sindrom nakon transplantacije. Od 14 pacijenata koji su učestvovali u studiji KEYNOTE-204 koji su nakon lečenja pembrolizumabom podvrgnuti alogenoj HSCT, kod 8 pacijenata prijavljen je akutni GVHD, a kod 3 pacijenta hronični GVHD; ni jedan slučaj nije imao smrtni ishod. Ni kod jednog pacijenta nije zabeležena venookluzivna bolest jetre. Kod jednog pacijenta je nakon transplantacije zabeležen engraftment sindrom. *Povišene vrednosti enzima jetre kod primene pembrolizumaba u kombinaciji sa aksitinibom kod pacijenata sa RCC-om*: U kliničkom ispitivanju sprovedenom kod prethodno nelečenih pacijenata sa RCC-om koji su primali pembrolizumab u kombinaciji sa aksitinibom, zapažena je viša incidenca 3. i 4. stepena povišenja vrednosti ALT-a (20%) i AST-a (13%) od očekivane. Medijana vremena do nastupa povišenih vrednosti ALT-a iznosila je 2,3 meseca (raspon od 7 dana do 19,8 meseci). Kod 94% pacijenata kojima su vrednosti ALT-a bile ≥ 3 puta iznad GGN-a (2. - 4. stepen, n=116), došlo je do poboljšanja na 0. ili 1. stepen. Pedeset i devet posto pacijenata sa povišenim vrednostima ALT-a primilo je sistemske kortikosteroide. Među pacijentima koji su se oporavili, 92 (84%) je ponovno podvrgnuto monoterapiji pembrolizumabom (3%) ili aksitinib (31%), ili kombinaciji oba leka (50%). Kod 55% tih pacijenata nije došlo do ponovnog povišenja vrednosti ALT-a na >3 puta iznad GGN-a, a svi pacijenti kod kojih je došlo do povišenja ALT-a na >3 puta iznad GGN-a su se oporavili. Nije bilo hepatičnih događaja 5. stepena. *Odstupanja u laboratorijskim nalazima*: Udeo pacijenata lečenih monoterapijom pembrolizumabom kod kojih je zabeleženo odstupanje vrednosti laboratorijskih parametara 3. ili 4. stepena u

KEYTRUDA 25 mg/ml koncentrat za rastvor za infuziju

odnosu na početnu vrednost bio je sledeći: 9,9% za smanjen broj limfocita, 7,3% za snižene koncentracije natrijuma, 5,7% za snižene vrednosti hemoglobina, 4,6% za povišene vrednosti glukoze, 4,5% za snižene vrednosti fosfata, 3,1% za povišene vrednosti ALT, 2,9% za povišene vrednosti AST, 2,6% za povišene vrednosti alkalne fosfataze, 2,2% za snižene koncentracije kalijuma, 2,1% za smanjen broj neutrofila, 1,7% za povišene vrednosti bilirubina, 1,7% za smanjen broj trombocita, 1,7% za povišene koncentracije kalijuma, 1,6% za povišene koncentracije kalcijuma, 1,4% za snižene vrednosti albumina, 1,3% za smanjene koncentracije kalcijuma, 1,2% za povišene vrednosti kreatinina, 0,8% za smanjen broj leukocita, 0,8% za povišene vrednosti magnezijuma, 0,6% za snižene vrednosti glukoze, 0,2% za snižene vrednosti magnezijuma i 0,2% za povišene koncentracije natrijuma. Procenat pacijenata lečenih pembrolizumabom u kombinaciji sa hemioterapijom ili CRT, kod kojih je zabeleženo odstupanje vrednosti laboratorijskih parametara 3. ili 4. stepena u odnosu na početnu vrednost bio je sledeći: 37,8% za snižen broj neutrofila, 31,1% za snižen broj limfocita, 24,7% za snižen broj leukocita, 20,7% za snižene vrednosti hemoglobina, 12,5% za snižen broj trombocita, 9,3% za snižene koncentracije natrijuma, 7,9% za snižene koncentracije kalijuma, 7,3% za snižene vrednosti fosfata, 5,5% za povišene vrednosti glukoze, 5,2% za povišene vrednosti ALT, 4,7% za povišene vrednosti AST, 3,5% za snižene koncentracije kalcijuma, 3,2% za povišene vrednosti bilirubina, 3,0% za povišene koncentracije kalijuma, 3,0% za povišene vrednosti kreatinina, 2,4% za povišene vrednosti alkalne fosfataze, 2,3% za snižene vrednosti albumina, 1,6% za povišene koncentracije kalcijuma, 0,9% za snižene vrednosti glukoze i 0,4% za povišene koncentracije natrijuma. Udeo pacijenata lečenih pembrolizumabom u kombinaciji sa aksitinibom ili lenvatinibom kod kojih je zabeleženo odstupanje vrednosti laboratorijskih parametara 3. ili 4. stepena u odnosu na početnu vrednost bio je sledeći: 23,0% za povišene vrednosti lipaze (nije se merilo kod pacijenata lečenih pembrolizumabom i aksitinibom), 12,3% za smanjen broj limfocita, 11,4% za snižene koncentracije natrijuma, 11,2% za povišene vrednosti amilaze, 11,2% za povišene vrednosti triglicerida, 10,4% za povišene vrednosti ALT, 8,9% za povišene vrednosti AST, 7,8% za povišene vrednosti glukoze, 6,8% za snižene vrednosti fosfata, 6,1% za snižene koncentracije kalijuma, 5,1% za povišene koncentracije kalijuma, 4,5% za povišene vrednosti holesterola, 4,4% za povišene vrednosti kreatinina, 4,2% za snižene vrednosti hemoglobina, 4,0% za smanjen broj neutrofila, 3,1% za povišene vrednosti alkalne fosfataze, 3,0% za smanjen broj trombocita, 2,8% za povišene vrednosti bilirubina, 2,2% za snižene koncentracije kalcijuma, 2,2% za povišene vrednosti magnezijuma, 1,7% za smanjen broj leukocita, 1,5% za smanjene vrednosti magnezijuma, 1,5% za povišen protrombinski INR, 1,4% za snižene vrednosti glukoze, 1,2% za snižene vrednosti albumina, 1,0% za povišene koncentracije kalcijuma, 0,4% za povišene koncentracije natrijuma i 0,1% za povišene vrednosti hemoglobina. 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. Pedijatrijska populacija: Bezbednost pembrolizumaba u monoterapiji procenjivala se kod 161 pedijatrijskog pacijenta uzrasta od 9 meseci do 17 godina sa uznapredovalim melanomom, limfomom ili PD-L1 pozitivnim uznapredovalim, relapsirajućim ili refraktornim solidnim tumorima uz primenu doze od 2 mg/kg svake 3 nedelje u studiji faze I/II KEYNOTE-051. Populacija sa cHL-om (n=22) uključivala je pacijente uzrasta od 11 do 17 godina. Bezbednosni profil kod pedijatrijskih pacijenata uopšteno je bio sličan onom primećenom kod odraslih na terapiji sa pembrolizumabom. Najčešće neželjene reakcije (prijavljene kod najmanje 20% pedijatrijskih pacijenata) bile su pireksija (33%), povraćanje (30%), glavobolja (26%), bol u abdomenu (22%), anemija (21%), kašalj (21%) i konstipacija (20%). Većina neželjenih reakcija prijavljenih tokom primene monoterapije bile su 1. ili 2. stepena težine. Sedamdeset i šest pacijenata (47,2%) imalo je 1 ili više neželjenih reakcija 3. - 5. stepena, a među njima je njih 5 (3,1%) imalo 1 ili više neželjenih reakcija koje su dovele do smrti. Učestalosti se temelje na svim prijavljenim neželjenim reakcijama leka, bez obzira na procenu istraživača o uzročnoj povezanosti. Trenutno nisu dostupni podaci o dugoročnoj bezbednosti pembrolizumaba kod adjuvantno lečenih adolescenata sa melanomom stadijuma IIB, IIC i III. Prijavlivanje neželjenih reakcija: Prijavlivanje 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 e-mail: 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 poslednje obnove dozvole: 515-01-03916-21-001
DATUM PRVE DOZVOLE I DATUM OBNOVE DOZVOLE ZA STAVLJANJE LEKA U PROMET
Datum prve dozvole: 27.03.2017; Datum poslednje obnove dozvole: 23.09.2022.
DATUM REVIZIJE TEKSTA Jun, 2025.