

## **ANHANG I**

### **ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS**

▼ Dieses Arzneimittel unterliegt einer zusätzlichen Überwachung. Dies ermöglicht eine schnelle Identifizierung neuer Erkenntnisse über die Sicherheit. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung zu melden. Hinweise zur Meldung von Nebenwirkungen, siehe Abschnitt 4.8.

## **1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS**

KEYTRUDA 50 mg Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung

## **2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG**

Eine Durchstechflasche mit Pulver enthält 50 mg Pembrolizumab.

Nach Rekonstitution enthält 1 ml Lösung 25 mg Pembrolizumab.

Pembrolizumab ist ein humanisierter monoklonaler „anti-programmed cell death-1“ (PD-1)-Antikörper (IgG4/Kappa-Isotyp mit einer stabilisierenden Sequenzänderung in der Fc-Region), welcher mittels rekombinanter DNA-Technologie in Chinesischen-Hamster-Ovarialzellen („CHO-Zellen“) hergestellt wird.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

## **3. DARREICHUNGSFORM**

Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung.

Weißes bis gebrochen-weißes lyophilisiertes Pulver.

## **4. KLINISCHE ANGABEN**

### **4.1 Anwendungsgebiete**

KEYTRUDA ist als Monotherapie zur Behandlung des fortgeschrittenen (nicht resezierbaren oder metastasierenden) Melanoms bei Erwachsenen angezeigt.

### **4.2 Dosierung und Art der Anwendung**

Die Behandlung muss von einem in der Durchführung von onkologischen Therapien erfahrenen Arzt eingeleitet und überwacht werden.

#### Dosierung

Die empfohlene Dosis von KEYTRUDA beträgt 2 mg/kg Körpergewicht alle 3 Wochen und wird als intravenöse Infusion über 30 Minuten gegeben. Die Patienten sollten mit KEYTRUDA bis zum Fortschreiten der Krebserkrankung oder bis zum Auftreten unzumutbarer Toxizität behandelt werden. Atypisches Ansprechen (im Sinne eines anfänglichen vorübergehenden Tumorwachstums oder kleiner neuer Läsionen innerhalb der ersten wenigen Monate mit anschließender Tumorregression) wurde beobachtet. Es wird empfohlen, klinisch stabile Patienten mit initialem Befund eines Fortschreitens der Krebserkrankung bis zur Bestätigung des Fortschreitens der Krebserkrankung weiter zu behandeln.

Aufschub der Dosierung oder Absetzen der Therapie (siehe auch Abschnitt 4.4.)

**Tabelle 1: Vorgaben für eine Unterbrechung oder Absetzen der Behandlung mit KEYTRUDA**

<b>Immunvermittelte Nebenwirkungen</b>	<b>Schweregrad</b>	<b>Modifikation der Behandlung</b>
Pneumonitis	Grad 2 Pneumonitis	Unterbrechung*
	Grad 3 oder 4 oder wiederholt Grad 2 Pneumonitis	dauerhaftes Absetzen
Kolitis	Grad 2 oder 3 Kolitis	Unterbrechung*
	Grad 4 Kolitis	dauerhaftes Absetzen
Nephritis	Grad 2 Nephritis mit einer > 1,5 bis 3-fachen Erhöhung von Serumkreatinin über dem oberen Normwert (ULN)	Unterbrechung*
	Grad $\geq$ 3 Nephritis mit $\geq$ 3-facher Erhöhung von Serumkreatinin über dem oberen Normwert (ULN)	dauerhaftes Absetzen
Endokrinopathien	Symptomatische Hypophysitis	Unterbrechung*
	Typ-1-Diabetes assoziiert mit einer Grad > 3 Hyperglykämie (Glucose > 250 mg/dl oder > 13,9 mmol/l) oder assoziiert mit einer Ketoazidose  Hyperthyreose Grad $\geq$ 3	Bei Patienten mit Grad 3 oder Grad 4 Endokrinopathien, die sich auf Grad 2 oder weniger bessern und - falls angezeigt - mit Hormonsubstitution kontrolliert sind, kann eine Wiederaufnahme von Pembrolizumab nach Ausschleichen der Kortikosteroidbehandlung (falls benötigt) erwogen werden. Andernfalls sollte die Behandlung abgebrochen werden.  Hypothyreose kann mit Substitutionstherapie ohne Unterbrechung der Behandlung kontrolliert werden.
Hepatitis	Hepatitis mit > 3 bis 5-facher Erhöhung von Aspartataminotransferase (AST) oder Alaninaminotransferase (ALT) über dem oberen Normwert (ULN) oder > 1,5 bis 3-fache Erhöhung von Gesamtbilirubin über dem oberen Normwert (ULN) (Grad 2)	Unterbrechung*
	Hepatitis mit > 5-facher Erhöhung von AST oder ALT über dem oberen Normwert (ULN) oder > 3-facher Erhöhung von Gesamtbilirubin über dem oberen Normwert (ULN) (Grad $\geq$ 3)	dauerhaftes Absetzen
	Bei Patienten mit Lebermetastasen mit einer Grad 2 Erhöhung von AST oder ALT zu Behandlungsbeginn: Hepatitis mit einem relativ zu den Ausgangswerten $\geq$ 50 %igen und $\geq$ 1 Woche anhaltendem Anstieg von AST oder ALT	dauerhaftes Absetzen
<b>Infusionsbezogene Reaktionen</b>	Grad 3 oder 4 infusionsbezogene Reaktionen	dauerhaftes Absetzen

Zur Beachtung: Die Toxizität/Schweregrade stimmen mit den „Allgemeinen Terminologie-Kriterien für Nebenwirkungen des US National Cancer Institute“ Version 4.0 [NCI-CTCAE v.4]) überein.

\* Bis sich die Nebenwirkungen auf Grad 0-1 gebessert haben.

Die Behandlung mit KEYTRUDA ist dauerhaft abzusetzen:

- Bei Grad 4 Toxizität, außer bei Endokrinopathien, die mit Hormonsubstitution kontrolliert sind
- Wenn die Kortikosteroid-Dosierung innerhalb von 12 Wochen nicht auf  $\leq 10$  mg Prednison oder eines entsprechenden Äquivalents pro Tag reduziert werden kann
- Wenn eine behandlungsbedingte Toxizität nicht auf Grad 0-1 innerhalb von 12 Wochen nach Gabe der letzten Dosis von KEYTRUDA abklingt
- Wenn ein Ereignis erneut mit Grad  $\geq 3$  Schweregrad auftritt.

Patienten, die mit KEYTRUDA behandelt werden, müssen die Patientenkarte erhalten und müssen über die Risiken von KEYTRUDA informiert werden (siehe auch Packungsbeilage).

### Besondere Patientengruppen

#### *Ältere Patienten*

Insgesamt wurden keine Unterschiede hinsichtlich Sicherheit oder Wirksamkeit zwischen älteren ( $\geq 65$  Jahre) und jüngeren ( $< 65$  Jahren) Patienten berichtet. Eine Dosisanpassung ist für diese Patienten nicht erforderlich.

#### *Eingeschränkte Nierenfunktion*

Eine Dosisanpassung ist bei Patienten mit leichter oder moderater Einschränkung der Nierenfunktion nicht erforderlich. KEYTRUDA wurde bei Patienten mit schwerer Einschränkung der Nierenfunktion nicht untersucht (siehe Abschnitt 5.2).

#### *Eingeschränkte Leberfunktion*

Eine Dosisanpassung ist bei Patienten mit leichter Einschränkung der Leberfunktion nicht erforderlich. KEYTRUDA wurde bei Patienten mit moderater oder schwerer Einschränkung der Leberfunktion nicht untersucht (siehe Abschnitt 5.2).

#### *Melanom des Auges*

Bei Patienten mit Melanom des Auges stehen limitierte Daten zur Sicherheit und Wirksamkeit von KEYTRUDA zur Verfügung (siehe Abschnitt 5.1).

#### *Kinder und Jugendliche*

Die Sicherheit und Wirksamkeit von KEYTRUDA ist bei Kindern im Alter von unter 18 Jahren bisher noch nicht erwiesen. Es liegen keine Daten vor.

### Art der Anwendung

KEYTRUDA sollte als intravenöse Infusion über 30 Minuten gegeben werden.

Hinweise zur Rekonstitution und Verdünnung des Arzneimittels vor der Anwendung, siehe Abschnitt 6.6.

### **4.3 Gegenanzeigen**

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.

### **4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung**

#### Immunvermittelte Nebenwirkungen

Die meisten immunvermittelten Nebenwirkungen, die während der Behandlung mit Pembrolizumab auftraten, waren reversibel und waren durch Unterbrechung der Therapie mit Pembrolizumab, Gabe von Kortikosteroiden und/oder unterstützende Maßnahmen beherrschbar. Immunvermittelte Nebenwirkungen traten auch nach Gabe der letzten Dosis Pembrolizumab auf.

Bei Verdacht auf immunvermittelte Nebenwirkungen sollte eine angemessene Abklärung zur Bestätigung der Ätiologie oder zum Ausschluss anderer Ursachen sichergestellt werden. Entsprechend des Schweregrades der Nebenwirkung sollte die Gabe von Pembrolizumab unterbrochen werden und Kortikosteroide gegeben werden. Bei Besserung auf Grad 1 oder weniger sollte mit der Reduktion der

Kortikosteroid-Dosis begonnen und über mindestens einen Monat ausgeschlichen werden. Basierend auf limitierten Daten aus klinischen Studien mit Patienten, bei denen die immunvermittelten Nebenwirkungen nicht mit Kortikosteroiden kontrolliert werden konnten, kann die Gabe von anderen systemischen Immunsuppressiva erwogen werden.

Die Therapie mit Pembrolizumab kann innerhalb von 12 Wochen nach der letzten Dosis KEYTRUDA wieder aufgenommen werden, wenn die Nebenwirkungen auf Grad 1 oder weniger verbleiben und die Kortikosteroid-Dosis auf  $\leq 10$  mg Prednison oder eines entsprechenden Äquivalents pro Tag reduziert wurde.

Pembrolizumab ist dauerhaft abzusetzen, falls eine weitere Episode jeglicher Grad 3 immunvermittelter Nebenwirkung erneut auftritt oder bei Auftreten jeglicher Grad 4 immunvermittelter Toxizität, außer es handelt sich um Endokrinopathien, die mit Hormonsubstitutionstherapie kontrolliert werden können (siehe Abschnitte 4.2 und 4.8).

#### *Immunvermittelte Pneumonitis*

Pneumonitis wurde bei Patienten unter Pembrolizumab berichtet (siehe Abschnitt 4.8). Patienten sollten auf Anzeichen und Symptome einer Pneumonitis überwacht werden. Ein bestehender Verdacht auf Pneumonitis sollte durch eine radiologische Untersuchung bestätigt und andere Ursachen sollten ausgeschlossen werden. Kortikosteroide sollten ab Grad  $\geq 2$  Ereignissen gegeben werden (Anfangsdosierung 1-2 mg/kg/Tag Prednison oder eines Äquivalents mit anschließendem Ausschleichen). Die Therapie mit Pembrolizumab sollte bei Grad 2 Pneumonitis unterbrochen und bei Grad 3, Grad 4 oder wiederholter Grad 2 Pneumonitis dauerhaft abgesetzt werden (siehe Abschnitt 4.2). In einer Studie mit 550 Patienten mit nicht-kleinzelligem Bronchialkarzinom (NSCLC) wurde ein Fall von Pneumonitis mit tödlichem Ausgang berichtet.

#### *Immunvermittelte Kolitis*

Kolitis wurde bei Patienten unter Pembrolizumab berichtet (siehe Abschnitt 4.8). Patienten sollten auf Anzeichen und Symptome einer Kolitis überwacht und andere Ursachen ausgeschlossen werden. Kortikosteroide sollten ab Grad  $\geq 2$  Ereignissen gegeben werden (Anfangsdosierung 1-2 mg/kg/Tag Prednison oder eines Äquivalents mit anschließendem Ausschleichen). Die Therapie mit Pembrolizumab sollte bei Grad 2 oder Grad 3 Kolitis unterbrochen und bei Grad 4 Kolitis dauerhaft abgesetzt werden (siehe Abschnitt 4.2). Das potenzielle Risiko einer gastrointestinalen Perforation sollte in Betracht gezogen werden.

#### *Immunvermittelte Hepatitis*

Hepatitis wurde bei Patienten unter Pembrolizumab berichtet (siehe Abschnitt 4.8). Patienten sollten auf Abweichungen der Leberfunktion (zu Behandlungsbeginn, in regelmäßigen Abständen während der Behandlung und wenn bei entsprechender klinischer Bewertung angezeigt) und auf Anzeichen einer Hepatitis überwacht werden und andere Ursachen einer Hepatitis sollten ausgeschlossen werden. Kortikosteroide sollten mit einer Anfangsdosierung von 0,5-1 mg/kg/Tag Prednison oder eines Äquivalents bei Grad 2 Ereignissen und 1-2 mg/kg/Tag Prednison oder eines Äquivalents ab Grad  $\geq 3$  Ereignissen mit anschließendem Ausschleichen gegeben werden. Entsprechend des Schweregrads der Leberenzymhöhung sollte die Therapie mit Pembrolizumab unterbrochen oder dauerhaft abgesetzt werden (siehe Abschnitt 4.2).

#### *Immunvermittelte Nephritis*

Nephritis wurde bei Patienten unter Pembrolizumab berichtet (siehe Abschnitt 4.8). Patienten sollten auf Abweichungen der Nierenfunktion überwacht werden und andere Ursachen einer Nierenfunktionsstörung sollten ausgeschlossen werden. Kortikosteroide sollten ab Grad  $\geq 2$  Ereignissen gegeben werden (Anfangsdosierung 1-2 mg/kg/Tag Prednison oder eines Äquivalents mit anschließendem Ausschleichen). Entsprechend des Schweregrads der Serumkreatininerhöhung sollte die Therapie mit Pembrolizumab bei Grad 2 Nephritis unterbrochen und bei Grad 3 oder Grad 4 Nephritis dauerhaft abgesetzt werden (siehe Abschnitt 4.2).

#### *Immunvermittelte Endokrinopathien*

Schwere Endokrinopathien, einschließlich Hypophysitis, Typ-I-Diabetes mellitus, diabetischer Ketoazidose, Hypothyreose und Hyperthyreose wurden unter Behandlung mit Pembrolizumab beobachtet.

Bei Fällen von immunvermittelten Endokrinopathien kann eine dauerhafte Hormonsubstitutionstherapie notwendig sein.

Hypophysitis wurde bei Patienten unter Pembrolizumab berichtet (siehe Abschnitt 4.8). Patienten sollten auf Anzeichen und Symptome einer Hypophysitis (einschließlich einer Unterfunktion der Hypophyse und sekundärer Nebenniereninsuffizienz) überwacht und andere Ursachen einer Hypophysitis sollten ausgeschlossen werden. Sofern klinisch indiziert, sollten Kortikosteroide zur Behandlung der sekundären Nebenniereninsuffizienz und andere Hormone zur Substitution gegeben werden. Die Therapie mit Pembrolizumab sollte bei symptomatischer Hypophysitis unterbrochen werden, bis diese mit Hormonsubstitutionstherapie unter Kontrolle ist. Eine Wiederaufnahme der Therapie mit Pembrolizumab kann nach Ausschleichen der Kortikosteroidtherapie, falls notwendig, erwogen werden (siehe Abschnitt 4.2). Die Hypophysenfunktion sowie die Hormonspiegel sollten überwacht werden, um eine angemessene Hormonsubstitution sicherzustellen.

Typ-I-Diabetes mellitus, einschließlich diabetischer Ketoazidose, wurde bei Patienten unter Pembrolizumab berichtet (siehe Abschnitt 4.8). Patienten sollten auf Hyperglykämie sowie auf andere Anzeichen und Symptome von Diabetes überwacht werden. Bei Typ-I-Diabetes sollte Insulin gegeben werden. Bei Fällen von Grad 3 Hyperglykämie sollte die Therapie mit Pembrolizumab unterbrochen werden bis der Stoffwechsel unter Kontrolle ist (siehe Abschnitt 4.2).

Störungen der Schilddrüsenfunktion, einschließlich Hypothyreose, Hyperthyreose sowie Thyreoiditis, wurden bei Patienten unter Pembrolizumab berichtet und können zu jeder Zeit während der Behandlung auftreten. Daher sollten Patienten auf Änderungen der Schilddrüsenfunktion (zu Behandlungsbeginn, in regelmäßigen Abständen während der Behandlung und wenn bei entsprechender klinischer Bewertung angezeigt) und auf Anzeichen und Symptome einer Erkrankung der Schilddrüse überwacht werden. Eine Hypothyreose kann mit einer Hormonsubstitutionstherapie behandelt werden und erfordert keine Therapieunterbrechung oder Kortikosteroidgabe. Eine Hyperthyreose kann symptomatisch behandelt werden. Pembrolizumab sollte bei Grad  $\geq 3$  Hyperthyreose bis zur Besserung auf Grad  $\leq 1$  unterbrochen werden. Bei Patienten mit Grad 3 oder Grad 4 Hyperthyreose, die sich auf Grad 2 oder weniger gebessert hat, kann eine Wiederaufnahme der Therapie mit Pembrolizumab nach Ausschleichen der Kortikosteroidtherapie, falls notwendig, erwogen werden (siehe Abschnitte 4.2 und 4.8). Die Schilddrüsenfunktion sowie die Hormonspiegel sollten überwacht werden, um eine angemessene Hormonsubstitution sicherzustellen.

#### *Andere immunvermittelte Nebenwirkungen*

Folgende weitere klinisch relevante immunvermittelte Nebenwirkungen wurden bei Patienten unter Pembrolizumab berichtet: Uveitis, Arthritis, Myositis, Pankreatitis, schwere Hautreaktionen, Myasthenie-Syndrom, optische Neuritis, Rhabdomyolyse, hämolytische Anämie sowie fokale Krampfanfälle bei einem Patienten mit Entzündungsherden im Hirnparenchym (siehe Abschnitt 4.8).

Entsprechend des Schweregrads der Nebenwirkung sollte die Therapie mit Pembrolizumab unterbrochen und es sollten Kortikosteroide gegeben werden.

Die Therapie mit Pembrolizumab kann innerhalb von 12 Wochen nach der letzten Dosis KEYTRUDA wieder aufgenommen werden, wenn die Nebenwirkungen auf Grad 1 oder weniger verbleiben und die Kortikosteroid-Dosis auf  $\leq 10$  mg Prednison oder eines entsprechenden Äquivalents pro Tag reduziert wurde.

Die Behandlung mit Pembrolizumab ist dauerhaft abzusetzen, wenn jegliche Grad 3 immunvermittelte Nebenwirkung erneut auftritt und bei jeglicher Grad 4 immunvermittelter Toxizität (siehe Abschnitte 4.2 und 4.8).

#### Infusionsbedingte Reaktionen

Schwere infusionsbedingte Reaktionen wurden bei Patienten unter Pembrolizumab berichtet (siehe Abschnitt 4.8). Die Infusion sollte bei schweren Infusionsreaktionen gestoppt und Pembrolizumab dauerhaft abgesetzt werden (siehe Abschnitt 4.2). Patienten mit leichter oder moderater Reaktion auf die

Infusion können Pembrolizumab unter engmaschiger Überwachung weiter erhalten, eine Prämedikation mit Antipyretika und Antihistaminika kann erwogen werden.

#### Von klinischen Studien ausgeschlossene Patienten

Die nachfolgend aufgeführten Patienten waren von den klinischen Studien ausgeschlossen: Patienten mit HIV-, Hepatitis-B- oder Hepatitis-C-Infektion; aktiven, systemischen Autoimmunerkrankungen; einer Pneumonitis oder schwerer Überempfindlichkeit gegen einen anderen monoklonalen Antikörper in der Anamnese; laufender Therapie mit Immunsuppressiva; sowie Patienten mit schweren immunvermittelten Nebenwirkungen unter Ipilimumab in der Anamnese, definiert als jegliche Grad 4 oder Grad 3 Toxizität, die eine Kortikosteroid-Behandlung über mehr als 12 Wochen erforderte (mehr als 10 mg/Tag Prednison oder eines Äquivalents in entsprechender Dosierung). Patienten mit aktiven Infektionserkrankungen wurden von den klinischen Studien ausgeschlossen und mussten ihre Infektion behandeln lassen, bevor sie mit Pembrolizumab behandelt werden konnten. Patienten, bei denen während der Behandlung mit Pembrolizumab aktive Infektionen auftraten, erhielten eine adäquate medizinische Behandlung. Patienten mit klinisch relevanten Abweichungen der Nierenfunktion ( $> 1,5$ -fachen Erhöhung von Serumkreatinin über dem oberen Normwert (ULN)) oder Leberfunktion ( $> 1,5$ -fachen Erhöhung von Gesamtbilirubin über dem oberen Normwert (ULN);  $> 2,5$ -fachen Erhöhung von ALT oder AST über dem oberen Normwert (ULN) ohne Vorliegen von Lebermetastasen) vor Behandlungsbeginn waren von den klinischen Studien ausgeschlossen. Daher liegen nur begrenzte Daten bei Patienten mit schwerer Einschränkung der Nierenfunktion und bei Patienten mit moderater bis schwerer Einschränkung der Leberfunktion vor.

Diese Patientengruppen können mit Pembrolizumab unter adäquater medizinischer Therapie behandelt werden, nach sorgfältiger Abwägung des möglicherweise erhöhten Risikos.

#### Patientenkarte

Jeder Arzt, der KEYTRUDA verordnet, muss mit der Fachinformation und den Vorgaben zur Behandlung vertraut sein. Der verordnende Arzt muss die Risiken einer Therapie mit KEYTRUDA mit dem Patienten besprechen. Die Patientenkarte wird dem Patienten bei jeder Verordnung zur Verfügung gestellt.

### **4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen**

Es wurden keine formalen pharmakokinetischen Wechselwirkungsstudien mit Pembrolizumab durchgeführt. Da Pembrolizumab durch katabolischen Abbau aus dem Blutkreislauf eliminiert wird, sind keine Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln zu erwarten.

Eine systemische Anwendung von Kortikosteroiden oder Immunsuppressiva vor Therapiebeginn mit Pembrolizumab sollte aufgrund möglicher Beeinträchtigungen der pharmakodynamischen Aktivität und der Wirksamkeit von Pembrolizumab vermieden werden. Systemische Kortikosteroide oder andere Immunsuppressiva können jedoch nach Beginn der Therapie mit Pembrolizumab zur Behandlung von immunvermittelten Nebenwirkungen angewendet werden (siehe Abschnitt 4.4.).

### **4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit**

#### Schwangerschaft

Daten zur Anwendung von Pembrolizumab bei Schwangeren liegen nicht vor. Reproduktionsstudien bei Tieren wurden mit Pembrolizumab nicht durchgeführt; bei Modellen mit trächtigen Mäusen wurde jedoch gezeigt, dass die Blockierung des PD-L1-Signalwegs die feto-maternale Toleranz stört und zu einer Erhöhung der Abortrate führt (siehe Abschnitt 5.3). Diese Ergebnisse deuten auf ein potenzielles Risiko, dass die Gabe von Pembrolizumab während der Schwangerschaft, basierend auf dem Wirkmechanismus, eine fötale Beeinträchtigung, einschließlich erhöhter Abort- und Totgeburtsraten, verursachen kann. Es ist bekannt, dass humane Immunglobuline vom G4-Typ (IgG4) plazentagängig sind, und, da es sich bei Pembrolizumab um einen IgG4-Antikörper handelt, besteht die Möglichkeit, dass Pembrolizumab von der Mutter auf den sich entwickelnden Fötus übertragen werden kann. Pembrolizumab sollte während der Schwangerschaft nicht angewendet werden, es sei denn, der klinische Zustand der Frau erfordert eine Behandlung mit Pembrolizumab.

Frauen im gebärfähigen Alter müssen während der Behandlung mit Pembrolizumab und noch mindestens vier Monate nach der letzten Dosis von Pembrolizumab eine zuverlässige Verhütungsmethode anwenden.

#### Stillzeit

Es ist nicht bekannt, ob Pembrolizumab in die Muttermilch übergeht. Da Antikörper bekanntlich in die Muttermilch übergehen können, kann ein Risiko für das Neugeborene bzw. den Säugling nicht ausgeschlossen werden. Eine Entscheidung muss darüber getroffen werden, ob das Stillen zu unterbrechen ist, oder ob auf die Behandlung mit Pembrolizumab verzichtet werden soll / die Behandlung mit Pembrolizumab zu unterbrechen ist. Dabei ist sowohl der Nutzen des Stillens für das Kind als auch der Nutzen der Therapie mit Pembrolizumab für die stillende Patientin zu berücksichtigen.

#### Fertilität

Es sind keine klinischen Daten über mögliche Auswirkungen von Pembrolizumab auf die Fertilität verfügbar. Obwohl keine Reproduktions- und Entwicklungstoxizitätsstudien mit Pembrolizumab durchgeführt wurden, wurden bei einer 1-Monats- und einer 6-Monats-Studie zur Toxizität bei wiederholter Gabe bei Affen keine beachtenswerten Wirkungen auf männliche und weibliche Reproduktionsorgane beobachtet (siehe Abschnitt 5.3).

### **4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen**

Pembrolizumab hat möglicherweise einen geringen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen. Nach Gabe von Pembrolizumab wurde über Müdigkeit/Erschöpfung berichtet (siehe Abschnitt 4.8).

### **4.8 Nebenwirkungen**

#### Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Pembrolizumab ist am häufigsten mit immunvermittelten Nebenwirkungen assoziiert. Die meisten dieser Nebenwirkungen, einschließlich schwerer Reaktionen, klangen nach Einleitung einer adäquaten medizinischen Behandlung oder nach Absetzen von Pembrolizumab ab (siehe unten "Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen").

Die Sicherheit von Pembrolizumab wurde bei 1.012 Patienten über drei Dosierungen (2 mg/kg alle 3 Wochen oder 10 mg/kg alle 2 oder 3 Wochen) in klinischen Studien untersucht. In dieser Patientenpopulation waren die häufigsten Nebenwirkungen (> 10 %) unter Pembrolizumab Diarrhö (15 %), Übelkeit (12 %), Pruritus (25 %), Hautausschlag (25 %), Arthralgie (13 %) und Müdigkeit/Erschöpfung (33 %). Die Mehrheit der berichteten Nebenwirkungen entsprachen Schweregrad 1 oder 2. Die schwersten Nebenwirkungen waren immunvermittelte Nebenwirkungen und schwere infusionsbedingte Reaktionen (siehe Abschnitt 4.4).

#### Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen

Unter der Behandlung mit Pembrolizumab berichtete Nebenwirkungen, die bei mehr als einem der 1.012 Patienten mit fortgeschrittenem Melanom in klinischen Studien auftraten, sind in Tabelle 2 aufgeführt. Die Nebenwirkungen sind nach Systemorganklasse und Häufigkeit aufgelistet. Häufigkeiten sind wie folgt definiert: sehr häufig ( $\geq 1/10$ ); häufig ( $\geq 1/100$  bis  $< 1/10$ ); gelegentlich ( $\geq 1/1.000$  bis  $< 1/100$ ); selten ( $\geq 1/10.000$  bis  $< 1/1.000$ ); sehr selten ( $< 1/10.000$ ). Innerhalb jeder Häufigkeitsgruppe sind die Nebenwirkungen nach absteigendem Schweregrad aufgeführt.

**Tabelle 2: Nebenwirkungen bei Patienten mit fortgeschrittenem Melanom unter Behandlung mit Pembrolizumab in klinischen Studien**

<b>Infektionen und parasitäre Erkrankungen</b>	
Gelegentlich	Divertikulitis, Pneumonie, Konjunktivitis, Herpes zoster, Candida-Infektion, Influenza, Harnwegsinfektion, Herpes (simplex) im Mundbereich, Nasopharyngitis, Follikulitis
<b>Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)</b>	
Gelegentlich	Tumorschmerzen

Selten	Akrochordon, Neoplasmaschwellung
<b>Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems</b>	
Häufig	Anämie, Thrombozytopenie
Gelegentlich	Neutropenie, Lymphopenie, Leukopenie, Eosinophilie
Selten	immunthrombozytopenische Purpura, hämolytische Anämie, Panzytopenie
<b>Erkrankungen des Immunsystems</b>	
Selten	Autoimmunerkrankung
<b>Endokrine Erkrankungen</b>	
Häufig	Hypophysitis*, Hyperthyreose, Hypothyreose
Gelegentlich	Nebenniereninsuffizienz, Thyreoiditis*
<b>Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen</b>	
Häufig	Verminderter Appetit, Dehydrierung
Gelegentlich	Typ-I-Diabetes mellitus, Hyponatriämie, Hypokaliämie, Hyperglykämie, Hypophosphatämie, Hypalbuminämie, Hypertriglyzeridämie, Hypokalzämie, Hypomagnesiämie, Hypercholesterinämie, Hyperkalzämie, Hyperurikämie
<b>Psychiatrische Erkrankungen</b>	
Gelegentlich	Verwirrheitszustand*, Schlaflosigkeit, Ängstlichkeit, verminderte Libido, Depression
Selten	affektive Störung, Agitiertheit, Halluzinationen, Trance
<b>Erkrankungen des Nervensystems</b>	
Häufig	Kopfschmerzen, Dysgeusie, periphere Neuropathie, Schwindel, Parästhesie
Gelegentlich	Hypoästhesie, Lethargie, Neuralgie, periphere sensorische Neuropathie, Hypogeusie, Restless-Legs-Syndrom, Hypotonie, Gedächtnisstörungen, Tremor, Gleichgewichtsstörungen, Aufmerksamkeitsstörung, Hyperästhesie, Hypersomnie
Selten	Hirnödem, Enzephalopathie, Epilepsie, nichtinfektiöse Meningitis, Myasthenie-Syndrom, Krämpfe, Dysarthrie, fokale Krampfanfälle, Synkope
<b>Augenerkrankungen</b>	
Häufig	Trockene Augen
Gelegentlich	Uveitis*, Augenschmerzen, Sehstörungen, Juckreiz der Augen, Schwammsehen, erhöhte Tränensekretion, okuläre Hyperämie, Augenreizung, Verfärbung der Wimpern, Photophobie, Mouches volantes
Selten	Doppeltsehen, Erkrankungen des Auges, Erkrankungen des Augenlids, Makula-Degeneration, periorbitales Ödem, Photopsie
<b>Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths</b>	
Häufig	Vertigo
Selten	Lagerungsschwindel
<b>Herzerkrankungen</b>	
Gelegentlich	Perikarderguss, Palpitationen
Selten	Vorhofflimmern
<b>Gefäßerkrankungen</b>	
Häufig	Hitzewallungen
Gelegentlich	Hypotonie, Hitzegefühl/Flush, Raynaud Syndrom
Selten	Hypertonie, Lymphödem, Vaskulitis
<b>Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums</b>	
Häufig	Pneumonitis*, Dyspnoe, Husten
Gelegentlich	Pleuraschmerzen, Dysphonie, Giemen, verstopfte Nase, Schmerzen im Mundrachenraum, Hämoptoe, produktiver Husten, schmerzhafte Atmung, Epistaxis, Nasenlaufen, Niesen
Selten	Pleuraerguss, Kongestion der Atemwege
<b>Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts</b>	
Sehr häufig	Diarrhö, Übelkeit
Häufig	Kolitis*, Erbrechen, Abdominalschmerzen*, Obstipation, Mundtrockenheit, aufgeblähtes Abdomen

Gelegentlich	Pankreatitis, Dysphagie, Schmerzen im Mund, gastroösophageale Refluxkrankheit, Dyspepsie, Gastritis, Hämorrhoiden, Zahnerkrankung, Flatulenzen, Zahnfleischschmerzen, Stomatitis, Cheilitis
Selten	Dünndarmperforation, Blutungen im oberen Gastrointestinaltrakt, Oberbauchbeschwerden, Glossitis, Zahndemineralisierung
<b>Leber- und Gallenerkrankungen</b>	
Gelegentlich	Hepatitis*, Cholestase
<b>Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes</b>	
Sehr häufig	Hautausschlag*, Pruritus*
Häufig	Schwere Hautreaktionen*, Vitiligo*, Hauttrockenheit, Erythem, Ekzem, Hyperhidrose*, Hypopigmentierung der Haut, Alopezie
Gelegentlich	Palmoplantares Erythrodyästhesie-Syndrom, Psoriasis, akneiforme Dermatitis, Dermatitis, Farbveränderungen der Haare, Papeln, photosensitive Hautreaktionen, Hauterkrankung, Hautläsion, Hautgeschwülste, abnormes Haarwachstum, lichenoid Keratose, Hautverfärbungen, Hyperpigmentierung der Haut, Erythema nodosum, Pigmentstörungen, Hautgeschwüre
Selten	Akne, Kontaktdermatitis
<b>Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen</b>	
Sehr häufig	Arthralgie
Häufig	Myalgie, Muskelschwäche, muskuloskelettale Schmerzen*, Schmerzen in den Extremitäten, Rückenschmerzen, Arthritis, Muskelkrämpfe, muskuloskelettale Steifheit
Gelegentlich	Myositis*, Steifheit der Gelenke, Schwellungen der Gelenke, Polymyalgia rheumatica, Polyarthritis, Schmerzen im Kiefer, Knochenschmerzen, Flankenschmerzen, Synovitis, Nackenschmerzen, Muskelzuckungen
Selten	plantare Fasziitis, Arthropathie, Sehnenschmerzen, Sehnenentzündung, Sehnenscheidenentzündung
<b>Erkrankungen der Nieren und Harnwege</b>	
Gelegentlich	Nephritis*, akute Niereninsuffizienz, Niereninsuffizienz, chronische Niereninsuffizienz, Pollakisurie, Dysurie
Selten	Harninkontinenz
<b>Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse</b>	
Gelegentlich	Unterleibsschmerzen, erektile Dysfunktion, Menorrhagie
Selten	Dysmenorrhö, Hämatospermie, genitaler Juckreiz, skrotales Erythem
<b>Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort</b>	
Sehr häufig	Müdigkeit/Erschöpfung
Häufig	Asthenie, Fieber, Schleimhautentzündungen, periphere Ödeme, grippeähnliche Erkrankung, Schüttelfrost
Gelegentlich	generalisierte Ödeme, Schmerzen, Schmerzen im Brustkorb, Entzündungen, Gangstörungen, Beschwerden im Brustkorb, Wärmeunverträglichkeit, Unwohlsein, Ödeme, Gesichtsoedem, Xerose, Hitzegefühl, Durst
Selten	Entzündungsschmerzen, lokale Schwellungen, lokal begrenztes Ödem, Reaktion an der Infusionsstelle, Schwellungen
<b>Untersuchungen</b>	
Häufig	erhöhte Werte von Aspartataminotransferase (AST)*, erhöhte Werte von Alaninaminotransferase (ALT)*, Gewichtsabnahme, erhöhte Werte von alkalischer Phosphatase im Blut
Gelegentlich	erhöhte Werte von Kreatinphosphokinase im Blut, erhöhte Werte von Gammaglutamyltransferase (GGT), erhöhte Werte von Amylase, erhöhte Werte von Blutglucose, erhöhte Werte von Kreatinin im Blut, erhöhte Werte von Bilirubin im Blut, erniedrigte Werte von TSH im Blut, erhöhte Werte von TSH im Blut, erhöhte Werte von Trijodthyronin, erhöhte Werte von Triglyzeriden im Blut, erniedrigte Werte von Thyroxin, erhöhte Werte von Cholesterin im Blut, erhöhte Werte für freies Thyroxin, erhöhte Werte von Transaminasen, Gewichtszunahme, erhöhte Werte von Calcium im Blut

Selten	Autoantikörper-positiv, QT-Verlängerung im EKG, verlängerte aktivierte partielle Thromboplastinzeit, erniedrigte Testosteronwerte im Blut, erhöhte Harnsäurewerte im Blut, erhöhte Werte von C-reaktivem Protein (CRP), erhöhte Anzahl an Eosinophilen.
<b>Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen</b>	
Häufig	infusionsbedingte Reaktionen*

\* Begriffe, die eher zusammenhängende Ereignisse im Rahmen einer Erkrankung beschreiben, als ein bestimmtes Ereignis allein. Hypophysitis schließt Hypophysenunterfunktion ein; Thyreoiditis schließt autoimmune Thyreoiditis ein; Verwirrheitszustand schließt Desorientierung ein; Uveitis schließt Iritis und Iridocyclitis ein; Pneumonitis schließt interstitielle Lungenerkrankung ein; Kolitis schließt mikroskopische Kolitis und Enterokolitis ein; Abdominalschmerzen schließen abdominale Beschwerden, Oberbauch- und Unterbauchschmerzen ein; Hepatitis schließt autoimmune Hepatitis ein; Hautausschlag schließt erythematösen Hautausschlag, follikulären Hautausschlag, generalisierten Hautausschlag, makulären Hautausschlag, makulo-papulösen Hautausschlag, papulösen Hautausschlag, juckenden Hautausschlag sowie vesikulären Hautausschlag ein; Pruritus schließt Urtikaria und generalisierten Pruritus ein; schwere Hautreaktionen schließen exfoliative Dermatitis, Erythema multiforme, exfoliativen Hautausschlag, Stevens-Johnson-Syndrom sowie Grad  $\geq 3$  Pruritus, Hautausschlag, generalisierten Hautausschlag und makulo-papulösen Hautausschlag ein; Vitiligo schließt Hautdepigmentierung ein; Hyperhidrose schließt Nachtschweiß ein; muskuloskelettale Schmerzen schließen muskuloskelettale Beschwerden ein; Myositis schließt Myopathie und Rhabdomyolyse ein; Nephritis schließt Autoimmunnephritis und tubulointerstitielle Nephritis ein; infusionsbedingte Reaktionen schließen Überempfindlichkeit gegen das Arzneimittel, anaphylaktische Reaktion, Überempfindlichkeit und „Cytokine-Release-Syndrom“ ein.

### Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

Daten über die folgenden immun-vermittelten Nebenwirkungen stammen von Patienten aller drei Dosierungsarme von Pembrolizumab (2 mg/kg alle 3 Wochen oder 10 mg/kg alle 2 oder 3 Wochen) in klinischen Studien (siehe Abschnitt 5.1). Die Vorgaben zum Management dieser Nebenwirkungen sind in Abschnitt 4.4 beschrieben.

#### *Immunvermittelte Nebenwirkungen (siehe Abschnitt 4.4)*

##### *Immunvermittelte Pneumonitis*

Pneumonitis trat bei 26 (2,6 %) Patienten unter Pembrolizumab auf, darunter Fälle von Grad 2 oder 3 bei 9 (0,9 %) bzw. 5 (0,5 %) Patienten. Die mediane Zeit bis zum Auftreten der Pneumonitis betrug 4,3 Monate (Spanne 2 Tage bis 19,3 Monate). Die mediane Dauer betrug 2,8 Monate (Spanne 2 Tage bis 15,1 Monate). Pneumonitis führte bei 8 (0,8 %) Patienten zum dauerhaften Absetzen der Therapie mit Pembrolizumab. Die Pneumonitis heilte bei 17 Patienten ab. Eine Grad 1 und eine Grad 3 Pneumonitis persistierten bei 8 (0,8 %) bzw. 1 (0,1 %) Patienten.

##### *Immunvermittelte Kolitis*

Kolitis trat bei 16 (1,6 %) Patienten unter Pembrolizumab auf, darunter Fälle von Grad 2 oder 3 bei 5 (0,5 %) bzw. 9 (0,9 %) Patienten. Die mediane Zeit bis zum Auftreten der Kolitis betrug 4,2 Monate (Spanne 10 Tage bis 9,7 Monate). Die mediane Dauer betrug 1,4 Monate (Spanne 4 Tage bis 7,2 Monate). Kolitis führte bei 6 (0,6 %) Patienten zum dauerhaften Absetzen der Therapie mit Pembrolizumab. Die Kolitis heilte bei 15 Patienten ab.

##### *Immunvermittelte Hepatitis*

Hepatitis trat bei 8 (0,8 %) Patienten unter Pembrolizumab auf, darunter Fälle von Grad 2, 3 oder 4 bei 2 (0,2 %), 4 (0,4 %) bzw. 1 (0,1 %) Patienten. Die mediane Zeit bis zum Auftreten der Hepatitis betrug 22 Tage (Spanne 8 Tage bis 21,4 Monate). Die mediane Dauer betrug 1,3 Monate (Spanne 1,1 Wochen bis 2,2 Monate). Hepatitis führte bei 2 (0,2 %) Patienten zum dauerhaften Absetzen der Therapie mit Pembrolizumab. Die Hepatitis heilte bei 6 Patienten ab.

##### *Immunvermittelte Nephritis*

Nephritis trat bei 4 (0,4 %) Patienten unter Pembrolizumab auf, darunter Fälle von Grad 2, 3 oder 4 bei 2 (0,2 %), 1 (0,1 %) bzw. 1 (0,1 %) Patienten. Die mediane Zeit bis zum Auftreten der Nephritis betrug 6,8 Monate (Spanne 12 Tage bis 12,8 Monate). Die mediane Dauer betrug 1,1 Monate (Spanne 2,1 Wochen bis 3,3 Monate). Nephritis führte bei 1 (0,1 %) Patienten zum dauerhaften Absetzen der Therapie mit Pembrolizumab. Die Nephritis heilte bei 3 Patienten ab.

### *Immunvermittelte Endokrinopathien*

Hypophysitis trat bei 10 (1,0 %) Patienten unter Pembrolizumab auf, darunter Fälle von Grad 2, 3 oder 4 bei 4 (0,4 %), 3 (0,3 %) bzw. 1 (0,1 %) Patienten. Die mediane Zeit bis zum Auftreten der Hypophysitis betrug 1,5 Monate (Spanne 1 Tag bis 6,5 Monate). Die mediane Dauer betrug 3,4 Monate (Spanne 0,8 bis 12,7 Monate). Hypophysitis führte bei 4 (0,4 %) Patienten zum dauerhaften Absetzen der Therapie mit Pembrolizumab. Die Hypophysitis heilte bei 4 Patienten ab; bei 2 Patienten blieben Folgeschäden.

Hyperthyreose trat bei 24 (2,4 %) Patienten unter Pembrolizumab auf, darunter Fälle von Grad 2 oder 3 bei 4 (0,4 %) bzw. 2 (0,2 %) Patienten. Die mediane Zeit bis zum Auftreten der Hyperthyreose betrug 1,4 Monate (Spanne 1 Tag bis 21,9 Monate). Die mediane Dauer betrug 1,8 Monate (Spanne 1,4 Wochen bis 12,8 Monate). Hyperthyreose führte bei 2 (0,2 %) Patienten zum dauerhaften Absetzen der Therapie mit Pembrolizumab. Die Hyperthyreose heilte bei 19 (79 %) Patienten ab.

Hypothyreose trat bei 75 (7,4 %) Patienten unter Pembrolizumab auf, darunter ein Fall von Grad 3 bei 1 (0,1 %) Patienten. Die mediane Zeit bis zum Auftreten der Hypothyreose betrug 3,5 Monate (Spanne 5 Tage bis 18,9 Monate). Die mediane Dauer betrug 7,9 Monate (Spanne 6 Tage bis 24,3 Monate). Hypothyreose führte bei keinem der Patienten zum dauerhaften Absetzen der Therapie mit Pembrolizumab. Die Hypothyreose heilte bei 9 (12 %) Patienten ab.

### Immunogenität

In klinischen Studien mit 997 Patienten unter Pembrolizumab in einer Dosierung von 2 mg/kg alle 3 Wochen oder 10 mg/kg alle 2 oder 3 Wochen, wurde ein Patient (0,4 %) von 268 untersuchten Patienten positiv auf therapiebedingte Antikörper gegen Pembrolizumab getestet. Bei diesem einen Fall handelte es sich um Pembrolizumab-neutralisierende Antikörper, ohne offensichtliche klinische Folgen.

In der Subgruppe der 334 Patienten unter Pembrolizumab in der Dosierung von 2 mg/kg alle 3 Wochen wurde keiner der 220 untersuchten Patienten positiv auf therapiebedingte Antikörper gegen Pembrolizumab getestet.

### Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über [das in Anhang V aufgeführte nationale Meldesystem](#) anzuzeigen.

## **4.9 Überdosierung**

Informationen zu einer Überdosierung mit Pembrolizumab liegen nicht vor.

Im Falle einer Überdosierung müssen die Patienten engmaschig auf Anzeichen oder Symptome von Nebenwirkungen überwacht und angemessen symptomatisch behandelt werden.

## **5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN**

### **5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften**

Pharmakotherapeutische Gruppe: antineoplastische Mittel, monoklonale Antikörper. ATC-Code: L01XC18

### Wirkmechanismus

KEYTRUDA ist ein Antikörper, der an den „Programmed death-1“- (PD-1) Rezeptor bindet und die Interaktion mit seinen Liganden PD-L1 und PD-L2 blockiert. Der PD-1-Rezeptor ist ein negativer Regulator der T-Zell-Aktivität, der nachweislich an der Kontrolle der T-Zell-Immunreaktion beteiligt ist. KEYTRUDA verstärkt die T-Zell-Reaktion einschließlich der Immunreaktion gegen den Tumor durch Hemmung der Bindung des PD-1-Rezeptors an seine Liganden PD-L1 und PD-L2, die auf Antigen-präsentierenden Zellen exprimiert werden und von Tumoren oder anderen Zellen in der Mikroumgebung des Tumors exprimiert werden können.

## Klinische Wirksamkeit und Sicherheit

### KEYNOTE-002: Kontrollierte Studie bei Ipilimumab-vorbehandelten Patienten mit Melanom

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Pembrolizumab wurden in KEYNOTE-002, einer multizentrischen, kontrollierten Studie zur Behandlung des fortgeschrittenen Melanoms bei Ipilimumab-vorbehandelten Patienten, die zusätzlich, bei Vorliegen einer BRAF-V600-Mutation, mit einem BRAF- oder MEK-Inhibitor vorbehandelt waren, untersucht. Die Patienten erhielten randomisiert (1:1:1) Pembrolizumab in einer Dosis von 2 (n=180) oder 10 mg/kg (n=181) alle 3 Wochen oder Chemotherapie (n=179; einschließlich Dacarbazin, Temozolomid, Carboplatin, Paclitaxel oder Carboplatin+Paclitaxel). Die Studie schloss Patienten mit einer Autoimmunerkrankung oder unter Immunsuppressiva aus; sowie Patienten mit schweren oder lebensbedrohlichen immunvermittelten Nebenwirkungen unter Ipilimumab in der Anamnese, definiert als jegliche Grad 4 Toxizität oder Grad 3 Toxizität, die eine Kortikosteroid-Behandlung über mehr als 12 Wochen erforderlich machte (mehr als 10 mg/Tag Prednison oder eines Äquivalents in entsprechender Dosierung); sowie Patienten mit anhaltenden Nebenwirkungen  $\geq$  Grad 2 einer vorhergehenden Ipilimumab-Behandlung; ferner Patienten mit einer früheren schweren Überempfindlichkeit gegen andere monoklonale Antikörper; Patienten mit Pneumonitis oder interstitieller Lungenerkrankung in der Anamnese; Patienten mit einer HIV-, Hepatitis-B- oder Hepatitis-C-Infektion sowie Patienten mit einem ECOG-Performance Status  $\geq 2$ .

Die Patienten wurden bis zum Fortschreiten der Krebserkrankung oder dem Auftreten unzumutbarer Toxizität mit Pembrolizumab behandelt. Klinisch stabile Patienten mit initialen Anzeichen eines Fortschreitens der Krebserkrankung durften bis zur Bestätigung des Fortschreitens der Krebserkrankung weiterbehandelt werden. Die Beurteilung des Tumorstatus erfolgte nach 12 Wochen, danach alle 6 Wochen bis Woche 48, im Anschluss daran alle 12 Wochen. Patienten unter Chemotherapie, die eine von unabhängiger Seite bestätigtes Fortschreiten der Krebserkrankung nach der ersten planmäßigen Beurteilung der Krebserkrankung aufwiesen, konnten die Therapie wechseln und erhielten doppel-verblindet 2 mg/kg oder 10 mg/kg Pembrolizumab alle 3 Wochen.

Von den 540 Patienten waren 61 % Männer, 43 % waren  $\geq 65$  Jahre (das mediane Alter betrug 62 Jahre [Spanne: 15-89 Jahre]) und 98 % waren kaukasischer Herkunft. Bei 82 % lagen Metastasen im M1c-Stadium vor, 73 % hatten zuvor mindestens zwei und 32 % der Patienten hatten drei oder mehr systemische Therapien zur Behandlung des fortgeschrittenen Melanoms erhalten. Bei 45% lag ein ECOG-Performance-Status von 1 vor; 40 % hatten einen erhöhten LDH-Wert und 23 % hatten BRAF-mutierte (V600-Mutation-positive) Tumoren.

Primäre Wirksamkeitsendpunkte waren das Überleben ohne Fortschreiten der Krebserkrankung („Progression Free Survival“ (PFS)), das mittels einer integrierten radiologischen und onkologischen Bewertung („Integrated Radiology and Oncology Assessment (IRO) Review“) gemäß RECIST-Kriterien („Response Evaluation Criteria in Solid Tumors“ (RECIST Version 1.1)) bewertet wurde, sowie das Gesamtüberleben („Overall Survival“ (OS)). Sekundäre Wirksamkeitsendpunkte waren die Gesamtansprechrate („Overall Response Rate“ (ORR)) und die Dauer des Ansprechens. Tabelle 3 enthält eine Zusammenfassung der entscheidenden Wirksamkeitsendpunkte bei Ipilimumab-vorbehandelten Patienten, Abbildung 1 zeigt die Kaplan-Meier Kurve für das Überleben ohne Fortschreiten der Krebserkrankung (PFS). Beide Pembrolizumab-Arme waren bezüglich des Überlebens ohne Fortschreiten der Krebserkrankung (PFS) der Chemotherapie überlegen, zwischen den beiden Pembrolizumab-Dosierungen gab es keinen Unterschied. Die Daten zum Gesamtüberleben (OS) waren zum Zeitpunkt der Analyse der PFS-Daten noch unvollständig. Es zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Pembrolizumab und Chemotherapie in der vorläufigen, noch nicht an die potenziellen Störeffekte des Therapiewechsels („Crossover“) angepasste, OS-Analyse. Von den in den Chemotherapiearm randomisierten Patienten wechselten 48 % die Therapie und erhielten anschließend eine Behandlung mit Pembrolizumab.

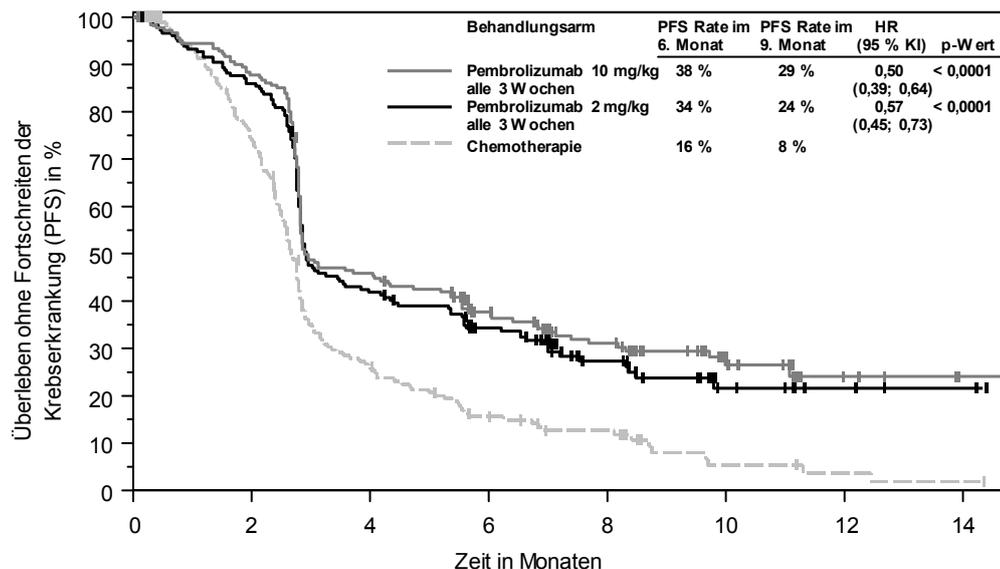
**Tabelle 3: Ansprechen auf Pembrolizumab 2 mg/kg oder 10 mg/kg alle 3 Wochen bei Patienten mit nicht resezierbarem oder metastasierendem Melanom in KEYNOTE-002**

Endpunkt	Pembrolizumab 2 mg/kg alle 3 Wochen n=180	Pembrolizumab 10 mg/kg alle 3 Wochen n=181	Chemotherapie n=179
<b>Überleben ohne Fortschreiten der Krebserkrankung (PFS)</b>			
Anzahl (%) Patienten mit Ereignis	129 (72 %)	126 (70 %)	155 (87 %)
Hazard-Ratio* (95 % Konfidenzintervall (KI))	0,57 (0,45; 0,73)	0,50 (0,39; 0,64)	---
p-Wert†	< 0,0001	< 0,0001	---
Median in Monaten (95 % KI)	2,9 (2,8; 3,8)	2,9 (2,8; 4,7)	2,7 (2,5; 2,8)
<b>Gesamtüberleben (OS)</b>			
Anzahl (%) Patienten mit Ereignis	73 (41 %)	69 (38 %)	78 (44 %)
Hazard-Ratio* (95 % KI)	0,88 (0,64; 1,22)	0,78 (0,56; 1,08)	---
p-Wert†	0,2294	0,0664	---
<b>Bestes Gesamtansprechen</b>			
Gesamtansprechrates (ORR) % (95 % KI)	21 % (15; 28)	25 % (19; 32)	4 % (2; 9)
Vollständiges Ansprechen %	2 %	3 %	0 %
Partielles Ansprechen %	19 %	23 %	4 %
<b>Dauer des Ansprechens</b>			
Median in Monaten (Spanne)	Nicht erreicht (1,4+; 11,5+)	Nicht erreicht (1,2+; 11,1+)	8,5 (1,6+; 9,5)
% Anteil der Patienten mit andauerndem Ansprechen	87 %	80 %	63 %

\* Hazard-Ratio (Pembrolizumab im Vergleich zu Chemotherapie) basierend auf dem „Stratified-Cox-Proportional-Hazardmodell“

† Basierend auf dem „Stratified-Log-Rank-Test“

**Abbildung 1: Kaplan-Meier-Kurve des „Überlebens ohne Fortschreiten der Krebserkrankung“ (PFS) nach Behandlungsarm in KEYNOTE-002 („Intent-to-treat“-Population)**



Anzahl Risikopatienten	181	158	82	55	39	15	5	1
Pembrolizumab 10 mg/kg:	181	158	82	55	39	15	5	1
Pembrolizumab 2 mg/kg:	180	153	74	53	26	9	4	2
Chemotherapie:	179	128	43	22	15	4	2	1

KEYNOTE-001: Open-Label Studie bei Ipilimumab-naiven und Ipilimumab-vorbehandelten Patienten mit Melanom

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Pembrolizumab bei Patienten mit fortgeschrittenem Melanom wurden in einer unkontrollierten Open-Label Studie, KEYNOTE-001 untersucht. Die Wirksamkeit wurde bei 276 Patienten von zwei definierten Kohorten bewertet, eine davon schloss Ipilimumab-vorbehandelte Patienten (und zusätzlich, bei Vorliegen einer BRAF-V600-Mutation, auch eine BRAF- oder MEK-Inhibitor-Vorbehandlung) ein, die andere schloss Ipilimumab-naive Patienten ein. Die Patienten erhielten randomisiert Pembrolizumab in Dosierungen von 2 mg/kg alle 3 Wochen oder 10 mg/kg alle 3 Wochen. Die Patienten wurden bis zum Fortschreiten der Krebserkrankung oder bis zum Auftreten einer nicht zumutbaren Toxizität mit Pembrolizumab behandelt. Klinisch stabile Patienten mit initialen Anzeichen eines Fortschreitens der Krebserkrankung durften bis zur Bestätigung des Fortschreitens der Krebserkrankung weiterbehandelt werden. Die Ausschlusskriterien entsprachen im Wesentlichen denen der KEYNOTE-002 Studie.

Von den 89 Ipilimumab-vorbehandelten Patienten unter der 2 mg/kg Dosierung von Pembrolizumab waren 53 % Männer, 33 % waren  $\geq 65$  Jahre, das mediane Alter betrug 59 Jahre (Spanne 18-88 Jahre). Bis auf zwei Patienten waren alle kaukasischer Herkunft. Bei 84 % lagen Metastasen im M1c-Stadium vor und 8 % der Patienten hatten Hirnmetastasen in ihrer Krankengeschichte. Achtundsiebzig Prozent hatten mindestens zwei und 35 % der Patienten hatten drei oder mehr systemische Therapien zur Behandlung des fortgeschrittenen Melanoms erhalten. BRAF-V600-Mutationen wurden bei 13 % der Studienpopulation berichtet. Alle Patienten mit BRAF-mutierten (V600-Mutation positive) Tumoren wurden vorher bereits mit einem BRAF-Inhibitor behandelt.

Von den 51 Ipilimumab-naiven Patienten unter der 2 mg/kg Dosierung von Pembrolizumab waren 63 % Männer, 35 % waren  $\geq 65$  Jahre, das mediane Alter betrug 60 Jahre (Spanne 35-80 Jahre). Bis auf einen Patienten waren alle kaukasischer Herkunft. Bei 63 % lagen Metastasen im M1c-Stadium vor und 2 % der Patienten hatten Hirnmetastasen in ihrer Krankengeschichte. Fünfundvierzig Prozent hatten keine Vortherapie zur Behandlung des fortgeschrittenen Melanoms erhalten. BRAF-Mutationen der Tumoren wurden bei 20 Patienten (39 %) berichtet. Von den Patienten mit BRAF-mutierten (V600-Mutation positiven) Tumoren wurden 10 Patienten (50 %) vorher bereits mit einem BRAF-Inhibitor behandelt.

Primärer Wirksamkeitsendpunkt war die Gesamtansprechrate (ORR), die mittels einer unabhängigen Bewertung gemäß RECIST 1.1 Kriterien bewertet wurde. Sekundäre Wirksamkeitsendpunkte waren Krankheitskontrollrate („disease control rate“ (DCR); einschließlich vollständigem Ansprechen, partiellem Ansprechen und stabiler Erkrankung), Dauer des Ansprechens, Überleben ohne Fortschreiten der Krebserkrankung (PFS) sowie Gesamtüberleben (OS). Das Tumor-Ansprechen wurde in 12-Wochen Intervallen untersucht. In Tabelle 4 ist eine Zusammenfassung der entscheidenden Wirksamkeitsendpunkte bei Ipilimumab-vorbehandelten oder Ipilimumab-naiven Patienten unter der empfohlenen Dosis Pembrolizumab dargestellt.

**Tabelle 4: Ansprechen auf Pembrolizumab 2 mg/kg alle 3 Wochen bei Patienten mit nicht resezierbarem oder metastasierendem Melanom in KEYNOTE-001**

Endpunkt	Pembrolizumab 2 mg/kg alle 3 Wochen bei Ipilimumab-vorbehandelten Patienten n=89	Pembrolizumab 2 mg/kg alle 3 Wochen bei Ipilimumab-naiven Patienten n=51
<b>Bestes Gesamtansprechen* gemäß IRO<sup>†</sup></b>		
Gesamtansprechrates ORR %, (95 % Konfidenzintervall (KI))	25 % (16; 35)	33 % (21; 48)
Vollständiges Ansprechen	3 %	10 %
Partielles Ansprechen	21 %	24 %
Krankheitskontrollrate % <sup>‡</sup>	49 %	49 %
<b>Dauer des Ansprechens<sup>§</sup></b>		
Median in Monaten (Spanne)	Nicht erreicht (2,8+; 14,3+)	Nicht erreicht (1,6+; 13,8+)
% Anteil der Patienten mit andauerndem Ansprechen	86 % <sup>¶</sup>	82 % <sup>#</sup>
<b>Überleben ohne Fortschreiten der Krebserkrankung (PFS)</b>		
Median in Monaten (95 % KI)	4,9 (2,8; 8,3)	5,5 (2,8; 14,0)
PFS Rate nach 6 Monaten	43 %	50 %
<b>Gesamtüberleben (OS)</b>		
Median in Monaten (95 % KI)	Nicht erreicht (11; nicht verfügbar)	Nicht erreicht (14; nicht verfügbar)
OS Rate nach 12 Monaten	60 %	72 %

\* schließt Patienten ohne messbare Erkrankung (beurteilt mittels unabhängiger radiologischer Untersuchung) zu Behandlungsbeginn ein

<sup>†</sup> IRO = Integrierte radiologische und onkologische Bewertung („Integrated Radiology plus Oncologist Review“) gemäß RECIST 1.1

<sup>‡</sup> basierend auf bestem Ansprechen, d. h. einer Stabilisierung der Erkrankung oder besser

<sup>§</sup> basierend auf Patienten mit nach unabhängiger Prüfung bestätigtem Ansprechen, beginnend mit dem Zeitpunkt des ersten nachgewiesenen Ansprechens; n=22 Ipilimumab-vorbehandelte Patienten; n=17 Ipilimumab-naive Patienten

<sup>¶</sup> Patienten, die auf die Therapie angesprochen haben wurden mindestens 12 Monate nach Beginn der Therapie nachbeobachtet

<sup>#</sup> Patienten, die auf die Therapie angesprochen haben wurden mindestens 15 Monate nach Beginn der Therapie nachbeobachtet

Die Ergebnisse bei Ipilimumab-vorbehandelten (n=84) und bei Ipilimumab-naiven (n=52) Patienten unter der Dosierung von 10 mg/kg Pembrolizumab alle 3 Wochen entsprachen im Wesentlichen den Ergebnissen, die bei Patienten unter der Dosierung von 2 mg/kg alle 3 Wochen Pembrolizumab beobachtet wurden.

#### KEYNOTE-006: Kontrollierte Studie bei Ipilimumab-naiven Patienten mit Melanom

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Pembrolizumab wurde in KEYNOTE-006, einer multizentrischen, kontrollierten Phase-III-Studie zur Behandlung des fortgeschrittenen Melanoms bei Ipilimumab-naiven Patienten untersucht. Die Patienten erhielten randomisiert (1:1:1) entweder Pembrolizumab in einer Dosis von 10 mg/kg alle zwei (n=279) oder drei (n=277) Wochen oder Ipilimumab (n=278). Bei Patienten, deren Melanom BRAF-V600E-Mutation positiv war, war eine vorhergehende Therapie mit einem BRAF-Inhibitor nicht Voraussetzung.

Die Patienten wurden bis zum Fortschreiten der Krebserkrankung oder dem Auftreten unzumutbarer Toxizität mit Pembrolizumab behandelt. Klinisch stabile Patienten mit initialen Anzeichen eines Fortschreitens der Krebserkrankung durften bis zur Bestätigung des Fortschreitens der Krebserkrankung weiterbehandelt werden. Die Beurteilung des Tumorstatus erfolgte nach 12 Wochen, danach alle 6 Wochen bis Woche 48, im Anschluss daran alle 12 Wochen.

Von den 834 Patienten der KEYNOTE-006 Studie, waren 60 % Männer, 44 % waren  $\geq 65$  Jahre (das mediane Alter betrug 62 Jahre [Spanne: 18-89 Jahre]) und 98 % waren kaukasischer Herkunft. Bei 65 % lagen Metastasen im M1c-Stadium vor, 9 % hatten Hirnmetastasen in der Krankengeschichte, 66 % der

Patienten hatten keine vorhergehende systemische Therapie erhalten, während 34 % eine vorhergehende Therapie erhalten hatten. Bei 31 % lag ein ECOG-Performance-Status von 1 vor; bei 69% lag ein ECOG-Performance-Status von 0 vor und 32 % hatten einen erhöhten LDH-Wert. BRAF-mutierte (BRAF-V600-Mutation-positive) Tumoren wurden bei 302 Patienten (36 %) berichtet. Von den Patienten mit BRAF-mutierten (BRAF-V600-Mutation-positive) Tumoren waren 139 Patienten (46 %) vorher bereits mit einem BRAF-Inhibitor behandelt worden.

Primäre Wirksamkeitsendpunkte waren das Gesamtüberleben (OS) und das Überleben ohne Fortschreiten der Krebserkrankung („Progression Free Survival“ (PFS)), das mittels einer integrierten radiologischen und onkologischen Bewertung („Integrated Radiology and Oncology Assessment (IRO) Review“) gemäß RECIST-Kriterien „Response Evaluation Criteria in Solid Tumors“ (RECIST 1.1) bewertet wurde. Tabelle 5 enthält eine Zusammenfassung der entscheidenden Wirksamkeitsendpunkte, basierend auf den Daten eines frühen Ergebnisberichts. Die Kaplan-Meier Kurven werden in Abbildung 2 und 3 gezeigt.

**Tabelle 5: Ansprechen auf Pembrolizumab 10 mg/kg alle 2 oder 3 Wochen bei Ipilimumab-naiven Patienten mit fortgeschrittenem Melanom in KEYNOTE-006\***

Endpunkt	Pembrolizumab 10 mg/kg alle 3 Wochen n=277	Pembrolizumab 10 mg/kg alle 2 Wochen n=279	Ipilimumab n=278
<b>Gesamtüberleben (OS)</b>			
Anzahl (%) Patienten mit Ereignis	92 (33 %)	85 (30 %)	112 (40 %)
Hazard-Ratio <sup>†</sup> (95 % Konfidenzintervall (KI))	0,69 (0,52; 0,90)	0,63 (0,47; 0,83)	---
p-Wert <sup>‡</sup>	0,00358	0,00052	---
Median in Monaten (95 % KI)	Nicht erreicht (N.v., N.v.)	Nicht erreicht (N.v., N.v.)	Nicht erreicht (13, N.v.)
<b>Überleben ohne Fortschreiten der Krebserkrankung (PFS)</b>			
Anzahl (%) der Patienten mit Ereignis	157 (57 %)	157 (56 %)	188 (68 %)
Hazard-Ratio <sup>†</sup> (95 % KI)	0,58 (0,47; 0,72)	0,58 (0,46; 0,72)	---
p-Wert <sup>‡</sup>	< 0,00001	< 0,00001	---
Median in Monaten (95 % KI)	4,1 (2,9; 6,9)	5,5 (3,4; 6,9)	2,8 (2,8; 2,9)
<b>Bestes Gesamtansprechen</b>			
Gesamtansprechrates (ORR) % (95 % KI)	33 % (27; 39)	34 % (28; 40)	12 % (8; 16)
Vollständiges Ansprechen %	6 %	5 %	1 %
Partielles Ansprechen %	27 %	29 %	10 %

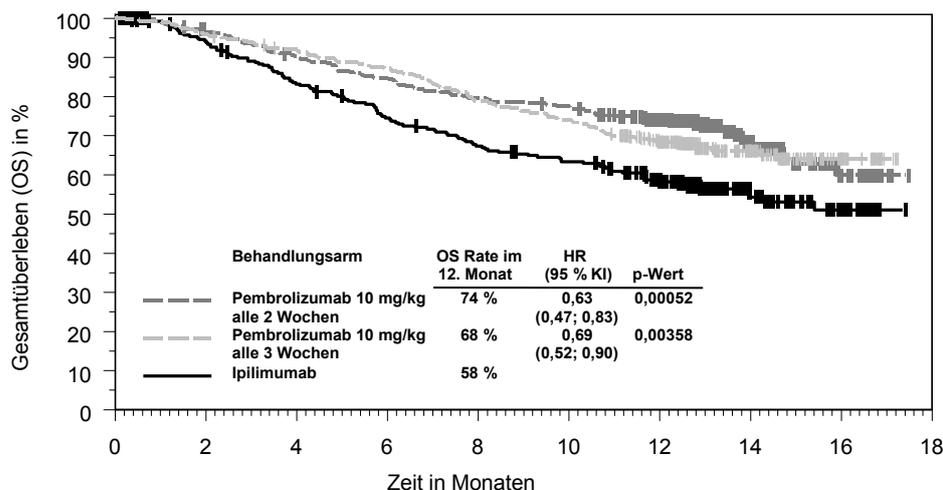
\* Basierend auf Daten eines frühen Ergebnisberichts

<sup>†</sup> Hazard-Ratio (Pembrolizumab im Vergleich zu Ipilimumab) basierend auf dem „Stratified-Cox-Proportional-Hazardmodell“

<sup>‡</sup> Basierend auf dem „Stratified-Log-Rank“-Test

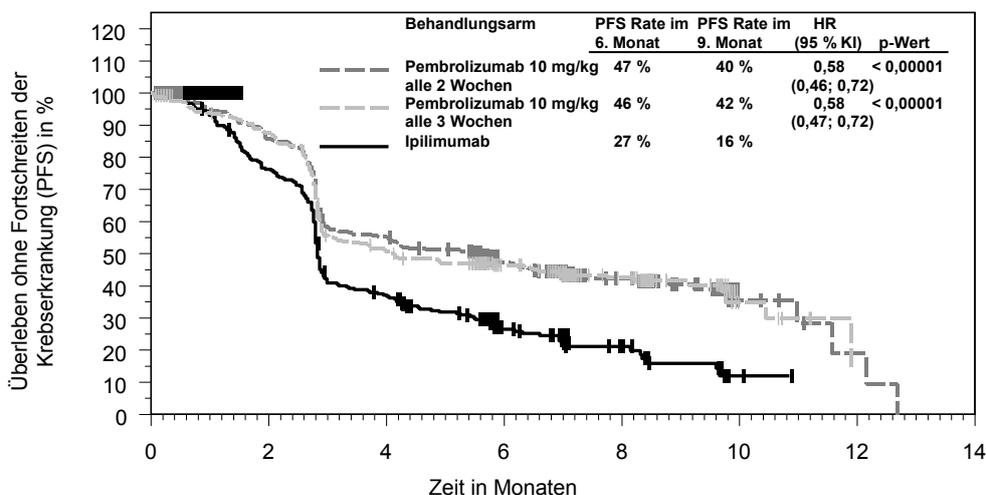
N.v. = nicht verfügbar

**Abbildung 2: Kaplan-Meier Kurve für Gesamtüberleben (OS) nach Behandlungsarm in KEYNOTE-006 (Intent-to-treat Population)**



Anzahl Risikopatienten	0	2	4	6	8	10	12	14	16	18
Pembrolizumab 10 mg/kg alle 2 Wochen:	279	266	248	233	219	212	177	67	19	0
Pembrolizumab 10 mg/kg alle 3 Wochen:	277	266	251	238	215	202	158	71	18	0
Ipilimumab:	278	242	212	188	169	157	117	51	17	0

**Abbildung 3: Kaplan-Meier Kurve für Überleben ohne Fortschreiten der Krebserkrankung (PFS) nach Behandlungsarm in KEYNOTE-006 (Intent-to-treat Population)**



Anzahl Risikopatienten	0	2	4	6	8	10	12	14
Pembrolizumab 10 mg/kg alle 2 Wochen:	279	231	147	98	49	7	2	0
Pembrolizumab 10 mg/kg alle 3 Wochen:	277	235	133	95	53	7	1	1
Ipilimumab:	278	186	88	42	18	2	0	0

### Subpopulationsanalysen

#### BRAF-V600-Mutations-Status

In KEYNOTE-002 wurde eine Subgruppenanalyse der Patienten mit Tumoren mit BRAF-Wildtyp (n=415; 77 %) oder BRAF-Mutation (BRAF-V600-Mutation) mit einer BRAF-Inhibitor-Vorbehandlung (n=125; 23 %) durchgeführt. Die Hazard-Ratios für das Überleben ohne Fortschreiten der Krebserkrankung (PFS) (Pembrolizumab [2 mg/kg oder 10 mg/kg alle 3 Wochen] gepoolt versus Chemotherapie) entsprachen 0,51 (95 % KI: 0,41; 0,65) für den BRAF-Wildtyp und 0,56 (95 % Konfidenzintervall (KI): 0,37; 0,85) für die BRAF-V600-Mutation mit BRAF-Inhibitor-Vorbehandlung. Die Hazard-Ratios für das Überleben ohne Fortschreiten der Krebserkrankung (PFS für Pembrolizumab 2 mg/kg alle 3 Wochen versus Chemotherapie

entsprachen 0,51 (95% KI: 0,39; 0,67) für den BRAF-Wildtyp und 0,74 (95% KI: 0,46; 1,18) für die BRAF-V600-Mutation mit BRAF-Inhibitor-Vorbehandlung. Die Hazard-Ratios für das Gesamtüberleben (OS) für Pembrolizumab gepoolt versus Chemotherapie entsprachen 0,83 (95 % KI: 0,60; 1,15) für den BRAF-Wildtyp und 0,82 (95 % KI: 0,47; 1,43) für die BRAF-V600-Mutation mit BRAF-Inhibitor-Vorbehandlung. Die Hazard-Ratios für das Gesamtüberleben (OS) für Pembrolizumab 2 mg/kg alle 3 Wochen versus Chemotherapie entsprachen 0,80 (95% KI: 0,55; 1,18) für den BRAF-Wildtyp und 1,03 (95% KI: 0,55; 1,91) für die BRAF-V600-Mutation mit BRAF-Inhibitor-Vorbehandlung. Die Gesamtansprechrate für Pembrolizumab gepoolt und Pembrolizumab 2 mg/kg alle 3 Wochen versus Chemotherapie entsprach 27 % bzw. 25 % versus 6 % für den BRAF-Wildtyp und 12 % bzw. 9 % versus 0 % für die BRAF-V600-Mutation mit BRAF-Inhibitor-Vorbehandlung.

In KEYNOTE-006 wurde eine Subgruppenanalyse der Patienten mit Tumoren mit BRAF-Wildtyp (n=525; 63 %), mit BRAF-Mutation (BRAF-V600-Mutation) ohne BRAF-Inhibitor-Vorbehandlung (n=163; 20 %) sowie mit BRAF-Mutation (BRAF-V600-Mutation) mit einer BRAF-Inhibitor-Vorbehandlung (n=139; 17 %) durchgeführt. Die Hazard-Ratios für das Überleben ohne Fortschreiten der Krebserkrankung (PFS) (Pembrolizumab [10 mg/kg alle 2 oder 3 Wochen] gepoolt versus Ipilimumab) waren 0,57 (95 % KI: 0,45; 0,73) für den BRAF-Wildtyp, 0,50 (95 % KI: 0,32; 0,77) für die BRAF-V600-Mutation ohne BRAF-Inhibitor-Vorbehandlung und 0,73 (95 % KI: 0,48; 1,11) für die BRAF-V600-Mutation mit BRAF-Inhibitor-Vorbehandlung. Die Hazard-Ratios für das Gesamtüberleben (OS) für Pembrolizumab gepoolt versus Ipilimumab waren 0,61 (95 % KI: 0,46; 0,82) für den BRAF-Wildtyp, 0,69 (95 % KI: 0,33; 1,45) für die BRAF-V600-Mutation ohne BRAF-Inhibitor-Vorbehandlung und 0,75 (95 % KI: 0,45; 1,26) für die BRAF-V600-Mutation mit BRAF-Inhibitor-Vorbehandlung. Die Gesamtansprechrate für Pembrolizumab gepoolt versus Ipilimumab entsprach 34 % versus 13 % für den BRAF-Wildtyp, 41 % versus 13 % für die BRAF-V600-Mutation ohne BRAF-Inhibitor-Vorbehandlung und 21 % versus 6 % für die BRAF-V600-Mutation mit BRAF-Inhibitor-Vorbehandlung.

#### PD-L1-Status

In KEYNOTE-002 wurde eine Subgruppenanalyse der Patienten mit positivem PD-L1-Status („Allred Proportion Score“ von  $\geq 2$ , die eine PD-L1-Expression der Zellmembran in  $\geq 1$  % der Tumorzellen zeigten) versus negativem PD-L1-Status („Allred Proportion Score“ von 0 oder 1) durchgeführt. Die PD-L1-Expression wurde nachträglich mit einem experimentellen immunhistochemischen Test mit einem 22C3 anti-PD-L1 Antikörper untersucht. Unter den Patienten, die für eine Auswertung der PD-L1 Expression (78 %) in Frage kamen, waren 69 % (n=291) PD-L1-positiv und 31 % (n=130) PD-L1-negativ. Die Hazard-Ratios für das Überleben ohne Fortschreiten der Krebserkrankung (PFS) (Pembrolizumab [2 mg/kg oder 10 mg/kg alle 3 Wochen] gepoolt versus Chemotherapie) entsprachen 0,52 (95 % KI: 0,39; 0,68) für PD-L1 positive Patienten und 0,60 (95 % KI: 0,38; 0,94) für PD-L1 negative Patienten. Die Hazard-Ratios für das Überleben ohne Fortschreiten der Krebserkrankung (PFS) für Pembrolizumab 2 mg/kg alle 3 Wochen versus Chemotherapie entsprachen 0,54 (95 % KI: 0,39; 0,75) für PD-L1 positive Patienten und 0,89 (95 % KI: 0,53; 1,50) für PD-L1-negative Patienten. Die Hazard-Ratios für das Gesamtüberleben (OS) für Pembrolizumab gepoolt versus Chemotherapie entsprachen 0,82 (95 % KI: 0,55; 1,23) für PD-L1-positive Patienten und 0,77 (95 % KI: 0,43; 1,37) für PD-L1 negative Patienten. Die Hazard-Ratios für das Gesamtüberleben (OS) für Pembrolizumab 2 mg/kg alle 3 Wochen versus Chemotherapie entsprachen 0,93 (95 % KI: 0,58; 1,49) für PD-L1 positive Patienten und 1,19 (95 % KI: 0,58; 2,46) für PD-L1 negative Patienten. Die Gesamtansprechrate der gepoolten Pembrolizumab-Gruppe und Pembrolizumab 2 mg/kg alle 3 Wochen versus der Chemotherapie-Gruppe entsprach 26 % bzw. 23 % versus 4 % für PD-L1 positive Patienten und 15 % bzw. 11 % versus 8 % für PD-L1 negative Patienten.

In KEYNOTE-006 wurde eine Subgruppenanalyse der Patienten mit positivem PD-L1-Status (n=671; 80 %) versus negativem PD-L1-Status (n=150; 18 %) durchgeführt. Unter den Patienten, die für eine Auswertung der PD-L1 Expression (98 %) in Frage kamen, waren 82 % PD-L1-positiv und 18 % PD-L1-negativ. Die Hazard-Ratios für das Überleben ohne Fortschreiten der Krebserkrankung (PFS) (Pembrolizumab [10 mg/kg alle 2 oder 3 Wochen] gepoolt versus Ipilimumab) waren 0,53 (95 % KI: 0,43; 0,65) für die PD-L1 positiven Patienten und 0,73 (95 % KI: 0,47; 1,11) für die PD-L1 negativen Patienten. Die Hazard-Ratios für das Gesamtüberleben (OS) für Pembrolizumab gepoolt versus Ipilimumab waren 0,56 (95 % KI: 0,43; 0,73) für PD-L1-positive Patienten und 0,95 (95 % KI: 0,56; 1,62) für PD-L1-negative Patienten. Die Gesamtansprechrate der gepoolten Pembrolizumab-Gruppe versus der Ipilimumab-Gruppe war 37 % versus 12 % für PD-L1-positive Patienten und 18 % versus 11 % für PD-L1-negative Patienten.

### Melanom des Auges

Bei 20 Patienten mit Melanom des Auges, die in KEYNOTE-001 eingeschlossen waren, wurde kein objektives Ansprechen berichtet; eine stabile Erkrankung wurde bei 6 Patienten berichtet.

### Kinder und Jugendliche

Die Europäische Arzneimittel-Agentur hat für Pembrolizumab eine Zurückstellung von der Verpflichtung zur Vorlage von Ergebnissen zu Studien in einer oder mehreren pädiatrischen Altersklassen in der Behandlung aller in die Kategorie maligne Neoplasien fallenden Anwendungsgebiete (außer Nervensystem, hämatopoetische und lymphoide Gewebe) gewährt (siehe Abschnitt 4.2 bzgl. Informationen zur Anwendung bei Kindern und Jugendlichen).

## **5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften**

Die Pharmakokinetik von Pembrolizumab wurde bei 1.139 Patienten mit metastasierendem oder nicht resezierbarem Melanom oder Karzinom im Dosisbereich von 1 bis 10 mg/kg alle 2 oder 3 Wochen untersucht.

### Resorption

Pembrolizumab wird intravenös gegeben und ist daher sofort und vollständig bioverfügbar.

### Verteilung

In Übereinstimmung mit einer begrenzten extravaskulären Verteilung ist das Verteilungsvolumen von Pembrolizumab im Steady-State gering (ca. 8,1 l; CV: 22 %). Wie bei Antikörpern erwartet, bindet Pembrolizumab nicht spezifisch an Plasmaproteine.

### Biotransformation

Pembrolizumab wird über unspezifische Stoffwechselwege abgebaut; der Metabolismus trägt nicht zur Ausscheidung bei.

### Elimination

Die systemische Ausscheidung von Pembrolizumab beträgt ca. 0,2 l/Tag (CV: 41 %) und die terminale Halbwertszeit ( $t_{1/2}$ ) beträgt ca. 26 Tage (CV: 43 %).

### Linearität/Nicht-Linearität

Die Exposition von Pembrolizumab angegeben durch die Spitzenkonzentration ( $C_{max}$ ) oder als Fläche unter der Plasma-Konzentrationszeitkurve (AUC) nahm dosisproportional innerhalb des wirksamen Dosisbereichs zu. Bei wiederholter Gabe erwies sich die Ausscheidung von Pembrolizumab als zeitunabhängig und bei einer Gabe alle 3 Wochen betrug die systemische Akkumulation ungefähr das 2,1-Fache. Annähernde Steady-State Konzentrationen von Pembrolizumab wurden nach 18 Wochen erreicht; die mittlere  $C_{min}$  nach 18 Wochen entsprach ungefähr 22 Mikrogramm/ml bei einer Dosierung von 2 mg/kg alle 3 Wochen.

### Besondere Patientengruppen

Die Auswirkung verschiedener Parameter auf die Pharmakokinetik von Pembrolizumab wurde in populationsbezogenen pharmakokinetischen Analysen bewertet. Die Ausscheidung von Pembrolizumab nahm mit zunehmendem Körpergewicht zu; daraus resultierende Expositionsunterschiede werden durch die Gabe auf mg/kg Körpergewicht Basis angemessen berücksichtigt. Folgende Faktoren hatten keinen klinisch bedeutsamen Effekt auf die Ausscheidung von Pembrolizumab: Alter (Spanne 15-94 Jahre), Geschlecht, leichte oder moderate Einschränkung der Nierenfunktion, leichte Einschränkung der Leberfunktion, sowie Tumorlast. Der Einfluss ethnischer Herkunft konnte durch die eingeschränkt verfügbaren Daten bei Nicht-Kauasiern nicht abgeschätzt werden.

### Einschränkung der Nierenfunktion

Die Auswirkung von eingeschränkter Nierenfunktion auf die Ausscheidung von Pembrolizumab wurde in populationsbezogenen pharmakokinetischen Analysen bei Patienten mit leichter oder moderater Einschränkung der Nierenfunktion im Vergleich zu Patienten mit normaler Nierenfunktion untersucht. Es wurden keine klinisch bedeutsamen Unterschiede in der Ausscheidung von Pembrolizumab bei Patienten mit

leichter oder moderater Einschränkung der Nierenfunktion im Vergleich zu Patienten mit normaler Nierenfunktion festgestellt. Pembrolizumab wurde nicht bei Patienten mit schwerer Einschränkung der Nierenfunktion untersucht.

#### Einschränkung der Leberfunktion

Die Auswirkung von eingeschränkter Leberfunktion auf die Ausscheidung von Pembrolizumab wurde in populationsbezogenen pharmakokinetischen Analysen bei Patienten mit leichter Einschränkung der Leberfunktion (definiert nach den Kriterien des US-amerikanischen Instituts für Krebserkrankungen „US National Cancer Institute“ (NCI) für Leberfunktionsstörungen) im Vergleich zu Patienten mit normaler Leberfunktion untersucht. Es wurden keine klinisch bedeutsamen Unterschiede in der Ausscheidung von Pembrolizumab bei Patienten mit leichter Einschränkung der Leberfunktion im Vergleich zu Patienten mit normaler Leberfunktion festgestellt. Pembrolizumab wurde nicht bei Patienten mit moderater oder schwerer Einschränkung der Leberfunktion untersucht (siehe Abschnitt 4.2).

### **5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit**

Die Sicherheit von Pembrolizumab wurde in einer 1-Monats- und einer 6-Monats-Studie zur Toxizität bei wiederholter Gabe bei Affen der Gattung *Cynomolgus* untersucht. Diesen wurden IV-Dosen von 6, 40 oder 200 mg/kg einmal die Woche in der 1-Monatsstudie und einmal alle 2 Wochen in der 6-Monatsstudie verabreicht, gefolgt von einer 4-monatigen behandlungsfreien Zeit. Es wurden keine toxikologisch relevanten Ergebnisse beobachtet und die höchste nebenwirkungsfreie Konzentration, der „No Observed Adverse Effect Level (NOAEL)“ lag in beiden Studien bei  $\geq 200$  mg/kg, entsprechend einer 19-fachen Exposition im Vergleich zur höchsten beim Menschen klinisch getesteten Dosis (10 mg/kg).

Tierstudien zur Reproduktion wurden mit Pembrolizumab nicht durchgeführt. Man vermutet, dass der PD-1/PD-L1-Signalweg beteiligt ist, die Immuntoleranz gegen den Fötus während der Schwangerschaft aufrechtzuerhalten. Eine Blockade des PD-L1-Signalwegs zeigte bei trächtigen Mäusen eine Störung der Toleranz gegen den Fötus und eine Erhöhung der Abortrate. Diese Ergebnisse deuten auf ein potenzielles Risiko, dass die Gabe von KEYTRUDA während der Schwangerschaft eine Schädigung des Fötus einschließlich erhöhter Abort- bzw. Totgeburtswerten verursachen kann.

Studien zur Fertilität wurden mit Pembrolizumab nicht durchgeführt. In einer 1-Monats- und einer 6-Monats-Studie zur Toxizität bei wiederholter Gabe bei Affen wurden keine bedeutsamen Effekte auf die männlichen und weiblichen Fortpflanzungsorgane beobachtet; in diesen Studien waren jedoch viele Tiere nicht geschlechtsreif.

## **6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN**

### **6.1 Liste der sonstigen Bestandteile**

L-Histidin  
L-Histidinhydrochlorid-Monohydrat  
Sucrose  
Polysorbat 80

### **6.2 Inkompatibilitäten**

Da keine Kompatibilitätsstudien durchgeführt wurden, darf dieses Arzneimittel, nicht mit anderen Arzneimitteln gemischt werden, außer mit den unter Abschnitt 6.6 aufgeführten.

### **6.3 Dauer der Haltbarkeit**

Ungeöffnete Durchstechflasche  
18 Monate

### Nach Rekonstitution

Die chemische und physikalische Stabilität nach Anbruch der rekonstituierten und verdünnten Lösung wurde für 24 Stunden bei Raumtemperatur nachgewiesen (bei oder unter 25 °C). Aus mikrobiologischer Sicht muss das Produkt umgehend verwendet werden. Frieren Sie die rekonstituierte oder verdünnte Lösung nicht ein. Wird das Produkt nicht umgehend verwendet, liegen die Aufbewahrungsdauer und –bedingungen nach Anbruch vor Anwendung in der Verantwortung des Anwenders, wobei die Aufbewahrungsdauer eine Gesamtzeit von 24 Stunden nicht überschreiten darf. Der Aufbewahrungszeitraum von 24 Stunden kann bis zu 6 Stunden bei Raumtemperatur (bei oder unter 25 °C) umfassen, darüber hinaus muss die Lösung im Kühlschrank bei 2 °C bis 8 °C aufbewahrt werden. Die Durchstechflaschen und/oder Infusionsbeutel sollten nach Aufbewahrung im Kühlschrank vor der Anwendung auf Raumtemperatur gebracht werden.

### **6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung**

Im Kühlschrank aufbewahren (2 °C bis 8 °C).

Aufbewahrungsbedingungen nach Rekonstitution oder Verdünnung des Arzneimittels, siehe Abschnitt 6.3.

### **6.5 Art und Inhalt des Behältnisses**

Eine 15-ml-Typ-I-Glas-Durchstechflasche mit einem grauen Bromobutylstopfen und einem Aluminiumsiegel mit einer avocadofarbigen Schutzkappe enthält 50 mg Pembrolizumab.

Jeder Karton enthält eine Durchstechflasche.

### **6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung**

#### Zubereitung und Anwendung

- Vor der Rekonstitution kann die Durchstechflasche mit dem lyophilisierten Pulver bis zu 24 Stunden außerhalb des Kühlschranks (Temperaturen bei oder unter 25 °C) aufbewahrt werden.
- Fügen Sie unter aseptischen Bedingungen 2,3 ml Wasser für Injektionszwecke hinzu, um eine 25 mg/ml (pH 5,2-5,8)-Lösung von KEYTRUDA zu erhalten.
- Um Schaumbildung zu vermeiden, lassen Sie das Wasser an der Wand der Durchstechflasche entlang und nicht direkt in das lyophilisierte Pulver rinnen.
- Schwenken Sie die Durchstechflasche langsam, um das lyophilisierte Pulver zu rekonstituieren. Warten Sie bis zu 5 Minuten, bis die Blasen verschwunden sind. Die Durchstechflaschen nicht schütteln.
- Parenterale Arzneimittel sind vor der Infusion auf sichtbare Partikel oder Verfärbung zu prüfen. Rekonstituiertes KEYTRUDA ist eine klare bis leicht opaleszente, farblose bis schwach gelbliche Lösung. Verwerfen Sie den rekonstituierten Inhalt samt Durchstechflasche, wenn Sie Partikel beobachten.
- Entnehmen Sie das benötigte Volumen von bis zu 2 ml (50 mg) KEYTRUDA und überführen Sie dieses in einen Infusionsbeutel mit 0,9 % Natriumchlorid- oder 5 % Glucoselösung, um eine verdünnte Lösung mit einer Endkonzentration von 1 bis 10 mg/ml herzustellen. Die verdünnte Lösung durch vorsichtiges Umdrehen mischen.
- Die chemische und physikalische Stabilität nach Anbruch der rekonstituierten und verdünnten Lösung wurde für 24 Stunden bei Raumtemperatur nachgewiesen (bei oder unter 25 °C). Aus mikrobiologischer Sicht muss das Produkt umgehend verwendet werden. Frieren Sie die rekonstituierte oder verdünnte Lösung nicht ein. Wird das Produkt nicht umgehend verwendet, liegen die Aufbewahrungsdauer und –bedingungen nach Anbruch vor Anwendung in der Verantwortung des Anwenders, wobei die Aufbewahrungsdauer eine Gesamtzeit von 24 Stunden nicht überschreiten darf. Der Aufbewahrungszeitraum von 24 Stunden kann bis zu 6 Stunden bei Raumtemperatur (bei oder unter 25 °C) umfassen, darüber hinaus muss die Lösung im Kühlschrank bei 2 °C bis 8 °C aufbewahrt werden. Die Durchstechflaschen und/oder Infusionsbeutel sollten nach Aufbewahrung im Kühlschrank vor der Anwendung auf Raumtemperatur gebracht werden. Die Infusionslösung sollte intravenös über 30 Minuten gegeben werden unter Anwendung eines sterilen, pyrogenfreien 0,2 bis 5 Mikrometer In-line- oder Add-On-Filters mit geringer Proteinbindung.
- Andere Arzneimittel dürfen nicht über dieselbe Infusionskanüle gegeben werden.

- KEYTRUDA ist nur zur einmaligen Anwendung. Nicht benötigte Reste in der Durchstechflasche sind zu verwerfen.

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

## **7. INHABER DER ZULASSUNG**

Merck Sharp & Dohme Limited  
Hertford Road  
Hoddesdon  
Hertfordshire EN11 9BU  
Vereinigtes Königreich

## **8. ZULASSUNGSNUMMER(N)**

EU/1/15/1024/001

## **9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG**

## **10. STAND DER INFORMATION**

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur <http://www.ema.europa.eu/> verfügbar.

## **ANHANG II**

- A. HERSTELLER DES WIRKSTOFFS BIOLOGISCHEN URSPRUNGS UND HERSTELLER, DER FÜR DIE CHARGENFREIGABE VERANTWORTLICH IST**
- B. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE ABGABE UND DEN GEBRAUCH**
- C. SONSTIGE BEDINGUNGEN UND AUFLAGEN DER GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN**
- D. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE SICHERE UND WIRKSAME ANWENDUNG DES ARZNEIMITTELS**

**A. HERSTELLER DES WIRKSTOFFS BIOLOGISCHEN URSPRUNGS UND HERSTELLER, DER FÜR DIE CHARGENFREIGABE VERANTWORTLICH IST**

Name und Anschrift des Herstellers des Wirkstoffs biologischen Ursprungs

MedImmune, LLC Frederick Manufacturing Center (FMC)  
633/636/660 Research Court Frederick  
MD 21703-8619, U.S.A.

Name und Anschrift des Herstellers, der für die Chargenfreigabe verantwortlich ist

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

**B. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE ABGABE UND DEN GEBRAUCH**

Arzneimittel auf eingeschränkte ärztliche Verschreibung (siehe Anhang I: Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels, Abschnitt 4.2).

**C. SONSTIGE BEDINGUNGEN UND AUFLAGEN DER GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN**

• **Regelmäßig aktualisierte Unbedenklichkeitsberichte**

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen legt regelmäßig aktualisierte Unbedenklichkeitsberichte für dieses Arzneimittel gemäß den Anforderungen der – nach Artikel 107 c Absatz 7 der Richtlinie 2001/83/EG vorgesehenen und im europäischen Internetportal für Arzneimittel veröffentlichten – Liste der in der Union festgelegten Stichtage (EURD-Liste) vor.

**D. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE SICHERE UND WIRKSAME ANWENDUNG DES ARZNEIMITTELS**

• **Risikomanagement-Plan (RMP)**

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen führt die notwendigen, im vereinbarten RMP beschriebenen und in Modul 1.8.2 der Zulassung dargelegten Pharmakovigilanzaktivitäten und Maßnahmen sowie alle künftigen vereinbarten Aktualisierungen des RMP durch.

Ein aktualisierter RMP ist einzureichen:

- nach Aufforderung durch die Europäische Arzneimittel-Agentur;
- jedes Mal wenn das Risikomanagement-System geändert wird, insbesondere infolge neuer eingegangener Informationen, die zu einer wesentlichen Änderung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses führen können oder infolge des Erreichens eines wichtigen Meilensteins (in Bezug auf Pharmakovigilanz oder Risikominimierung).

Fallen die Vorlage eines PSUR und die Aktualisierung eines RMP zeitlich zusammen, können beide gleichzeitig vorgelegt werden.

• **Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung**

Vor der Produkteinführung von KEYTRUDA in jedem Mitgliedstaat muss der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen den Inhalt und das Format des Schulungs- und Informationsprogramms einschließlich

der Kommunikationsmedien und der Verbreitungsmodalitäten, sowie alle weiteren Aspekte bzgl. des Programms mit der jeweiligen zuständigen nationalen Behörde abstimmen.

Das Schulungs- und Informationsprogramm dient zur Erhöhung der Aufmerksamkeit im Hinblick auf mögliche

- Immunvermittelte Nebenwirkungen
- Infusionsbedingte Reaktionen

die mit der Anwendung von KEYTRUDA zusammenhängen, wie diese behandelt werden können und um die Aufmerksamkeit der Patienten oder deren Betreuungspersonen im Hinblick auf Anzeichen und Symptome zu erhöhen, um ein frühes Erkennen/Feststellen dieser Nebenwirkungen zu ermöglichen.

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen stellt sicher, dass in jedem Mitgliedstaat, in dem KEYTRUDA vermarktet wird, sowohl alle Ärzte/medizinisches Fachpersonal, die KEYTRUDA voraussichtlich verordnen/anwenden werden, als auch alle Patienten und deren Betreuungspersonen, die mit KEYTRUDA behandelt werden, Zugang zu folgendem Schulungs- und Informationsmaterial erhalten, bzw. ihnen dieses zur Verfügung gestellt wird:

- Schulungs- und Informationsmaterial für den Arzt/medizinisches Fachpersonal
- Schulungs- und Informationsmaterial für den Patienten

**Das Schulungs- und Informationsmaterial für den Arzt/medizinisches Fachpersonal** sollte folgendes beinhalten:

- Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels (SmPC)
- Informationsbroschüre für den Arzt/medizinisches Fachpersonal mit häufig gestellten Fragen (Fragen- und Antwort-Format)

Schwerpunkthinhalte der Informationsbroschüre für den Arzt/medizinisches Fachpersonal mit häufig gestellten Fragen (Fragen- und Antwort-Format):

- Auflistung der wichtigen immunvermittelten Nebenwirkungen und ihrer Symptome, einschließlich der Vorsichtsmaßnahmen und Behandlungsoptionen wie in Abschnitt 4.4 der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels (SmPC) beschrieben:
  - Immunvermittelte Hypophysitis (einschließlich Hypophysenunterfunktion und sekundärer Nebenniereninsuffizienz)
  - Immunvermittelte Pneumonitis
  - Immunvermittelte Schilddrüsenerkrankung (einschließlich Hypothyreose und Hyperthyreose)
  - Immunvermittelte Uveitis
  - Immunvermittelte Kolitis
  - Immunvermittelte Pankreatitis
  - Immunvermittelte Hepatitis
  - Immunvermittelter Typ-I-Diabetes
  - Immunvermittelte Myositis
  - Immunvermittelte Nephritis
  - Immunvermittelte schwere Hautreaktionen
  - Infusionsbedingte Nebenwirkungen
- Angaben wie arzneimittelsicherheitsrelevante Bedenken durch angemessene Überwachung und Behandlung zu minimieren sind.
- Erinnerung, die Informationsbroschüre für den Patienten, sowie die Patientenkarte abzugeben.

**Das Schulungs- und Informationsmaterial für den Patienten** sollte folgendes beinhalten:

- Informationsbroschüre für den Patienten
- Patientenkarte

Schwerpunkthinhalte der Informationsbroschüre für den Patienten und der Patientenkarte:

- Eine Beschreibung der wesentlichen Anzeichen oder Symptome von immunvermittelten Nebenwirkungen, und die Wichtigkeit, den behandelnden Arzt sofort zu informieren, falls Symptome von immunvermittelten Nebenwirkungen auftreten.

- Hinweise darauf, dass es wichtig ist, jegliche Symptome nicht ohne vorherige Rücksprache mit dem behandelnden Arzt selbst zu behandeln.
- Hinweise darauf, dass es wichtig ist, dass der Patient die Patientenkarte immer bei sich trägt und sie bei allen anderen Arztbesuchen dem medizinischen Fachpersonal vorlegt, z. B. bei medizinischem Notfallpersonal. Die Karte erinnert den Patienten an wichtige Symptome, die sofort dem Arzt oder medizinischem Fachpersonal mitgeteilt werden müssen. Weiterhin besteht auf der Karte die Möglichkeit, die Kontaktdaten des behandelnden Arztes einzutragen. Außerdem enthält die Karte einen Hinweis für andere Ärzte, dass der Patient mit KEYTRUDA behandelt wird.
- **Verpflichtung zur Durchführung von Maßnahmen nach der Zulassung**

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen schließt innerhalb des festgelegten Zeitrahmens folgende Maßnahmen ab:

Beschreibung	Fällig am
1. Wirksamkeits-Studie nach Zulassung (Post-authorisation efficacy study (PAES)): Der Zulassungsinhaber muss den abschließenden Studienbericht für Studie-P002 einreichen: Randomisierte, Phase-II-Studie über MK-3475 versus Chemotherapie bei Patienten mit fortgeschrittenem Melanom – Abschließender Studienbericht	1Q 2017
2. Wirksamkeits-Studie nach Zulassung (Post-authorisation efficacy study (PAES)): Der Zulassungsinhaber muss den abschließenden Studienbericht für Studie-P006 einreichen: Multizentrische, randomisierte, kontrollierte, dreiarmlige, Phase-III-Studie zur Untersuchung der Sicherheit und Wirksamkeit zweier Dosierungsschemata von MK-3475 im Vergleich zu Ipilimumab bei Patienten mit fortgeschrittenem Melanom – Abschließender Studienbericht	1Q 2017
3. Wirksamkeits-Studie nach Zulassung (Post-authorisation efficacy study (PAES)): Um den Nutzen bei den Patientensubgruppen mit BRAF-V600-Mutation und mit PD-L1-negativem Status in der empfohlenen Dosierung zu bestätigen, muss der Zulassungsinhaber aktualisierte Analysen der Studien P001 und P002 liefern: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Aktualisierte Wirksamkeitsdaten aus der P002-Abschlussanalyse bezüglich der Subgruppen, in denen die 2 mg/kg versus der 10 mg/kg Q3W Dosierung verglichen wird.</li> <li>• Wirksamkeitsdaten der Subgruppen, in denen die 2 mg/kg versus der 10 mg/kg Q3W Dosierung aus P001 verglichen wird, unter Einbeziehung des Daten-„Cut-off-Date“ vom 18-Okt-2014 (Teil B2 und Teil D der P001 nach Dosierungshöhe).</li> </ul>	1Q 2017  3Q 2015
4. Der Nutzen von Biomarkern hinsichtlich der Vorhersage der Wirksamkeit von Pembrolizumab sollte weiter untersucht werden, insbesondere:  Obwohl der PD-L1-Status bei Patienten mit fortgeschrittenem Melanom prädiktiv für die Immunantwort ist, wurde nachhaltiges Ansprechen bei PD-L1 negativen Patienten beobachtet. Weitere Biomarker neben einem immunhistochemisch nachgewiesenen PD-L1-Expressionsstatus (z.B. PD-L2, RNA-Signatur, etc.) zur Vorhersage der Wirksamkeit von Pembrolizumab sollten untersucht werden, zusammen mit weiteren Informationen bezüglich des PD-L1-Expressionsmusters, die in den laufenden Studien zu Melanom (P001, P002 und P006) gewonnen wurden: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Vergleich der immunhistochemischen Färbung des PD-L1 zwischen historischen und frischen Gewebeproben</li> <li>• Vergleich der immunhistochemischen Färbung des PD-L1 zwischen Tumorgewebe vor und nach Behandlung</li> <li>• Daten zur Nanostring-RNA-Gen-Signatur</li> <li>• Immunhistochemischer Nachweis von PD-L2</li> </ul>	1Q 2017

<b>Beschreibung</b>	<b>Fällig am</b>
<ul style="list-style-type: none"><li>• Daten zu RNA und zum proteomischen Serum-Profil</li><li>• Daten zum Immunzell-Profil (aus peripherem Blut)</li></ul>	

**ANHANG III**  
**ETIKETTIERUNG UND PACKUNGSBEILAGE**

## **A. ETIKETTIERUNG**

## ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

### UMKARTON

#### 1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

KEYTRUDA 50 mg Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung  
Pembrolizumab

#### 2. WIRKSTOFF

Eine Durchstechflasche mit Pulver enthält 50 mg Pembrolizumab. Nach Rekonstitution enthält 1 ml Lösung 25 mg Pembrolizumab.

#### 3. SONSTIGE BESTANDTEILE

Sonstige Bestandteile: L-Histidin, L-Histidinhydrochlorid-Monohydrat, Polysorbat 80, Sucrose.

#### 4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung  
1 Durchstechflasche

#### 5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Intravenöse Anwendung.  
Nur zur einmaligen Anwendung.  
Packungsbeilage beachten.

#### 6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNERREICHBAR UND NICHT SICHTBAR AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

#### 7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

#### 8. VERFALLDATUM

Verwendbar bis:

Die Durchstechflaschen und/oder die Infusionsbeutel können nach Rekonstitution bzw. nach Verdünnung insgesamt bis zu 24 Stunden im Kühlschrank aufbewahrt werden (2 °C - 8 °C).

**9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG**

Im Kühlschrank aufbewahren (2 °C - 8 °C).

**10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN**

**11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS**

Merck Sharp & Dohme Limited  
Hertford Road, Hoddesdon  
Hertfordshire EN11 9BU  
Vereinigtes Königreich

**12. ZULASSUNGSNUMMER(N)**

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

**13. CHARGENBEZEICHNUNG**

Ch.-B.

**14. VERKAUFSABGRENZUNG**

Verschreibungspflichtig.

**15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH**

**16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT**

Der Begründung, keine Angaben in Blindenschrift aufzunehmen, wird zugestimmt.

**MINDESTANGABEN AUF KLEINEN BEHÄLTNISSEN**

**DURCHSTECHFLASCHE**

**1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS SOWIE ART(EN) DER ANWENDUNG**

KEYTRUDA 50 mg Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung  
Pembrolizumab  
Intravenöse Anwendung  
i.v.

**2. HINWEISE ZUR ANWENDUNG**

**3. VERFALLDATUM**

Verwendbar bis:  
Verw. bis  
EXP

**4. CHARGENBEZEICHNUNG**

Ch.-B.  
Lot

**5. INHALT NACH GEWICHT, VOLUMEN ODER EINHEITEN**

**6. WEITERE ANGABEN**

## **B. PACKUNGSBEILAGE**

## Gebrauchsinformation: Information für Patienten

### KEYTRUDA 50 mg Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung Pembrolizumab

▼ Dieses Arzneimittel unterliegt einer zusätzlichen Überwachung. Dies ermöglicht eine schnelle Identifizierung neuer Erkenntnisse über die Sicherheit. Sie können dabei helfen, indem Sie jede auftretende Nebenwirkung melden. Hinweise zur Meldung von Nebenwirkungen, siehe Ende Abschnitt 4.

**Lesen Sie die gesamte Packungsbeilage sorgfältig durch, bevor Sie mit der Anwendung dieses Arzneimittels beginnen, denn sie enthält wichtige Informationen.**

- Heben Sie die Packungsbeilage auf. Vielleicht möchten Sie diese später nochmals lesen.
- Es ist wichtig, dass Sie die Patientenkarte während der Behandlung bei sich tragen.
- Wenn Sie weitere Fragen haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt.
- Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Siehe Abschnitt 4.

#### Was in dieser Packungsbeilage steht

1. Was ist KEYTRUDA und wofür wird es angewendet?
2. Was sollten Sie beachten, bevor KEYTRUDA bei Ihnen angewendet wird?
3. Wie wird KEYTRUDA bei Ihnen angewendet?
4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?
5. Wie ist KEYTRUDA aufzubewahren?
6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

#### 1. Was ist KEYTRUDA und wofür wird es angewendet?

KEYTRUDA enthält den Wirkstoff Pembrolizumab, ein wirksames Eiweiß (*Protein*), das Ihrem Immunsystem hilft, Ihren Krebs zu bekämpfen.

KEYTRUDA wird bei Erwachsenen zur Behandlung einer bestimmten Art von Hautkrebs, dem sogenannten schwarzen Hautkrebs (*Melanom*), angewendet, wenn dieser gestreut hat oder operativ nicht entfernt werden kann.

#### 2. Was sollten Sie beachten bevor KEYTRUDA bei Ihnen angewendet wird?

**KEYTRUDA darf nicht bei Ihnen angewendet werden,**

- wenn Sie allergisch gegen Pembrolizumab oder einen der in Abschnitt 6. („Inhalt der Packung und weitere Informationen“) genannten sonstigen Bestandteile dieses Arzneimittels sind. Sprechen Sie mit Ihrem Arzt, wenn Sie sich nicht sicher sind.

#### Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen

Sprechen Sie mit Ihrem Arzt oder dem medizinischen Fachpersonal bevor Ihnen KEYTRUDA gegeben wird.

Bitte sprechen Sie mit Ihrem Arzt, bevor Sie KEYTRUDA erhalten, wenn Sie:

- eine Autoimmunerkrankung haben (eine Erkrankung, bei der der Körper seine eigenen Zellen angreift)
- eine Lungenentzündung (*Pneumonie*) oder eine Entzündung der Lunge (eine sogenannte *Pneumonitis*) haben
- vorher Ipilimumab, ein anderes Arzneimittel zur Behandlung des Melanoms erhalten haben, und schwere Nebenwirkungen unter diesem Arzneimittel hatten
- eine allergische Reaktion unter Behandlungen mit anderen monoklonalen Antikörpern erlitten haben

- eine chronische Virusinfektion der Leber, einschließlich Hepatitis-B (HBV) oder Hepatitis-C (HCV) haben oder hatten
- eine Infektion mit dem “humanen Immunschwächevirus” (HIV) haben oder unter dem „Erworbenen-Immunschwäche-Syndrom“ (AIDS) leiden
- eine geschädigte oder eine transplantierte Leber haben
- geschädigte Nieren oder eine transplantierte Niere haben

Wenn Sie KEYTRUDA erhalten, können bei Ihnen einige schwere Nebenwirkungen auftreten.

Wenn Sie eine(s) der folgenden Anzeichen oder Beschwerden bemerken, kontaktieren Sie oder suchen Sie unverzüglich Ihren Arzt auf. Ihr Arzt kann Ihnen andere Arzneimittel geben, um schwerere Komplikationen zu verhindern und um Ihre Beschwerden zu lindern. Ihr Arzt kann die nächste Dosis KEYTRUDA verschieben oder Ihre Behandlung mit KEYTRUDA abbrechen.

- Entzündung der Lunge: Entsprechende Anzeichen und Beschwerden dafür können Kurzatmigkeit, Schmerzen im Brustkorb oder Husten umfassen.
- Entzündung des Darms: Entsprechende Anzeichen und Beschwerden dafür können Durchfall oder ungewöhnlich häufiger Stuhlgang, dunkel gefärbte, teerartige, klebrige oder mit Blut oder Schleim durchsetzte Stühle, starke Magenschmerzen oder Druckschmerzempfindlichkeit des Magens, Übelkeit und Erbrechen umfassen.
- Entzündung der Leber: Entsprechende Anzeichen und Beschwerden dafür können Übelkeit oder Erbrechen, vermindertes Hungergefühl, rechtsseitige Magenschmerzen/Bauchschmerzen, Gelbfärbung der Haut oder der Augäpfel, dunkel gefärbter Urin oder leicht auszulösende Blutungen oder Blutergüsse umfassen.
- Entzündung der Nieren: Entsprechende Anzeichen und Beschwerden dafür können Veränderungen in Menge oder Farbe Ihres Urins sein.
- Entzündung von Hormondrüsen (insbesondere Schilddrüse, Hirnanhangsdrüse und Nebennieren): entsprechende Anzeichen und Beschwerden dafür können schnellen Herzschlag, Gewichtsverlust, vermehrtes Schwitzen, Gewichtszunahme, Haarausfall, Frieren, Verstopfung, tiefere Stimme, Muskelschmerzen, Schwindel oder Ohnmacht, Dauerkopfschmerz oder ungewöhnliche Kopfschmerzen umfassen.
- Typ-I-Diabetes: Entsprechende Anzeichen und Beschwerden dafür können vermehrtes Hunger- oder Durstgefühl als gewöhnlich, sowie das Bedürfnis häufigeren Wasserlassens oder Gewichtsverlust umfassen.
- Augenentzündungen: Entsprechende Anzeichen und Beschwerden dafür können Sehstörungen umfassen.
- Entzündung der Muskulatur: Entsprechende Anzeichen und Beschwerden dafür können Muskelschmerzen oder –schwäche umfassen.
- Entzündung der Bauchspeicheldrüse: Entsprechende Anzeichen und Beschwerden dafür können Bauchschmerzen, Übelkeit und Erbrechen umfassen
- Entzündungen der Haut: Entsprechende Anzeichen und Beschwerden dafür können Hautausschlag umfassen.
- Infusionsreaktionen: Entsprechende Anzeichen und Beschwerden dafür können Kurzatmigkeit, Juckreiz oder Hautausschlag, Schwindel oder Fieber umfassen.

### **Kinder und Jugendliche**

KEYTRUDA sollte nicht bei Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren angewendet werden.

### **Anwendung von KEYTRUDA zusammen mit anderen Arzneimitteln**

Informieren Sie Ihren Arzt, wenn Sie

- andere Arzneimittel anwenden, die ihr Immunsystem schwächen. Dazu gehören beispielsweise Kortikosteroide wie z. B. Prednison. Diese Arzneimittel können die Wirkung von KEYTRUDA beeinträchtigen. Ihr Arzt kann Ihnen jedoch Kortikosteroide geben, wenn Sie bereits mit KEYTRUDA behandelt werden, um Nebenwirkungen, die Sie möglicherweise haben, zu verringern.
- andere Arzneimittel anwenden/einnehmen, kürzlich angewendet/eingenommen haben oder beabsichtigen anzuwenden/einzunehmen.

### **Schwangerschaft**

- Sie dürfen KEYTRUDA nicht erhalten, wenn Sie schwanger sind, außer auf besondere Empfehlung Ihres Arztes.
- Wenn Sie schwanger sind, oder wenn Sie vermuten, schwanger zu sein oder beabsichtigen, schwanger zu werden, fragen Sie vor der Anwendung dieses Arzneimittels Ihren Arzt um Rat.
- KEYTRUDA kann ihrem ungeborenen Kind Schaden zufügen oder seinen Tod verursachen.
- Wenn Sie eine Frau im gebärfähigen Alter sind, müssen Sie während der Behandlung mit KEYTRUDA und noch mindestens vier Monate nach der letzten Dosis von KEYTRUDA eine zuverlässige Empfängnisverhütungsmethode anwenden.

### **Stillzeit**

- Wenn Sie stillen, sprechen Sie mit Ihrem Arzt.
- Sie dürfen während der Anwendung von KEYTRUDA nicht stillen.
- Es ist nicht bekannt ob KEYTRUDA in die Muttermilch übergeht.

### **Verkehrstüchtigkeit und Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen**

Führen Sie nach der Gabe von KEYTRUDA kein Fahrzeug und bedienen Sie keine Maschinen, bevor Sie nicht sicher sind, dass Sie sich wohl fühlen. Müdigkeit oder Schwächegefühl sind sehr häufige Nebenwirkungen von KEYTRUDA. Dies kann Ihre Verkehrstüchtigkeit und Ihre Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen beeinträchtigen.

### **3. Wie wird KEYTRUDA bei Ihnen angewendet?**

KEYTRUDA wird Ihnen in einem Krankenhaus oder einer ambulanten Praxis unter Aufsicht eines erfahrenen Arztes gegeben.

- Ihr Arzt wird Ihnen KEYTRUDA alle 3 Wochen über eine ca. 30-minütige Infusion in eine Vene (i. v.) geben.
- Ihr Arzt wird entscheiden, wieviele Behandlungen Sie benötigen.

### **Wieviel KEYTRUDA wird Ihnen gegeben?**

Die empfohlene Dosis beträgt 2 mg Pembrolizumab pro Kilogramm Ihres Körpergewichts.

### **Wenn Sie eine Behandlung mit KEYTRUDA versäumen**

- Kontaktieren Sie unverzüglich Ihren Arzt, um die versäumte Behandlung nachzuholen.
- Es ist sehr wichtig, dass Sie keine Behandlung mit diesem Arzneimittel versäumen.

### **Wenn Sie die Anwendung von KEYTRUDA abbrechen**

Ein Behandlungsabbruch kann die Wirkung dieses Arzneimittels aufheben. Brechen Sie die Behandlung mit KEYTRUDA nicht ab, bevor Sie mit Ihrem Arzt darüber gesprochen haben.

Wenn Sie weitere Fragen zur Anwendung dieses Arzneimittels haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt.

Sie werden diese Informationen auch in der Patientenkarte finden, die Ihnen von Ihrem Arzt ausgehändigt wurde. Es ist wichtig, dass Sie diese Patientenkarte bei sich aufbewahren und Ihrem Partner oder Ihrer Betreuungsperson zeigen.

### **4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?**

Wie alle Arzneimittel kann auch dieses Arzneimittel Nebenwirkungen haben, die aber nicht bei jedem auftreten müssen.

Wenn Sie KEYTRUDA erhalten, können bei Ihnen einige schwere Nebenwirkungen auftreten. Siehe Abschnitt 2.

Folgende Nebenwirkungen wurden in klinischen Studien berichtet:

**Sehr häufig (kann mehr als 1 von 10 Behandelten betreffen)**

- Durchfall; Übelkeit
- Juckreiz; Hautausschlag
- Gelenkschmerzen
- Müdigkeitsgefühl

**Häufig (kann bis zu 1 von 10 Behandelten betreffen)**

- verminderte Anzahl der Blutplättchen (leicht auszulösende Blutungen oder Blutergüsse)
- vermindertes Hungergefühl; Gewichtsverlust; Geschmacksveränderungen
- Austrocknung (*Dehydrierung*); Mundtrockenheit
- Kopfschmerzen
- Taubheitsgefühl; Kribbeln
- Schwächegefühl in Händen oder Füßen
- trockene Augen
- Schwindel oder Drehschwindel
- Hitzewallungen
- Husten; Kurzatmigkeit
- Blähungen; Magenschmerzen; Verstopfung; Erbrechen
- Haarausfall; fleckförmige Entfärbungen der Haut (*Weißfleckenkrankheit*); Hauttrockenheit, Juckreiz der Haut; starkes Schwitzen
- roter erhabener Hautausschlag, manchmal mit Blasen, die mit großflächigen Hautabschälungen einhergehen können
- Gelenkschmerzen mit Schwellungen; Rückenschmerzen; Muskelkrämpfe; Muskelschwäche, Steifheit, Schmerzen oder Schmerzempfindlichkeit, Schmerzen in Armen oder Beinen
- ungewöhnliche Müdigkeit oder Schwäche; Schüttelfrost; grippeähnliche Erkrankung; Fieber
- Schwellungen an Beinen oder Armen
- Entzündungen der Schleimhäute (z. B. der Mundränder oder des Rachens)
- Abnahme der Anzahl roter Blutzellen
- erhöhte Leberwerte im Blut
- Entzündung der Lungen oder des Darms, Drüsenprobleme einschließlich Schilddrüse und Hirnanhangsdrüse
- Reaktionen im Zusammenhang mit der Infusion des Arzneimittels

**Gelegentlich (kann bis zu 1 von 100 Behandelten betreffen)**

- Entzündung der Leber, der Nieren, der Bauchspeicheldrüse oder der Augen
- Typ-I-Diabetes
- Bindehautentzündung; Gürtelrose (*Herpes zoster*); Pilzinfektion; Harnwegsinfektion; Herpes im/am Mund; Haarwurzelerntzündung
- Abnorme Werte in Bluttests
- Verwirrung; Schlafstörungen; Angstgefühle; verminderter Sexualtrieb; Depression
- Vermindertes Gefühl/Empfinden oder Empfindlichkeit; vermindertes Gefühl in Armen oder Beinen, Syndrom der „Unruhigen Beine“ (*Restless-Legs-Syndrom*); Gedächtnisstörungen; Zittern; Aufmerksamkeitsstörung; erhöhte Empfindlichkeit; Taubheit, Kribbeln und Farbänderung in Fingern und Zehen bei Kälte; Wärmeunverträglichkeit; Gangstörungen
- Augenschmerzen, -reizung, -juckreiz, oder -rötung; beeinträchtigtes oder verschwommenes Sehen; verändertes Sehen, erhöhter Tränenfluss; Entfärbung der Wimpern; unangenehme Lichtempfindlichkeit
- Flüssigkeitsansammlung im Herzbeutel (*Perikarderguss*); unregelmäßiger Herzschlag; niedriger Blutdruck
- Probleme mit der Stimme; Giemen; Nasenbluten; stark laufende Nase; Niesen; Gesichtsschwellung
- Schluckbeschwerden; Schmerzen im Mund; Bluthusten; Hämorrhoiden; Zahnprobleme; Blähungen; Mundgeschwüre; Lippenentzündung
- Gallenstau

- Rötung, Schwellung und/oder Schmerzen in den Handflächen und/oder Fußsohlen; akneähnliche Hautprobleme; Änderungen der Haarfarbe; kleine Hautbeulen, -knoten oder -wunden; erhöhte Licht- bzw. Sonnenempfindlichkeit der Haut; verdicktes, manchmal schuppiges Hautwachstum; durch Entzündungen verursachte empfindliche, rote Beulen unter der Haut; Veränderungen des Haarwachstums
- Tumorschmerzen; Knochenschmerzen; Nackenschmerzen; Schmerzen im Kiefer
- Nierenversagen; Schwierigkeiten beim Wasserlassen
- Schmerzen im Unterleib; Erektionsstörungen; starke Regelblutungen

### **Meldung von Nebenwirkungen**

Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Sie können Nebenwirkungen auch direkt über [das in Anhang V](#) aufgeführte nationale Meldesystem anzeigen. Indem Sie Nebenwirkungen melden, können Sie dazu beitragen, dass mehr Informationen über die Sicherheit dieses Arzneimittels zur Verfügung gestellt werden.

## **5. Wie ist KEYTRUDA aufzubewahren?**

Bewahren Sie dieses Arzneimittel für Kinder unzugänglich auf.

Sie dürfen dieses Arzneimittel nach dem auf dem Umkarton und dem Etikett der Durchstechflasche nach „Verwendbar bis“ (Verw. bis; EXP) angegebenen Verfalldatum nicht mehr verwenden. Das Verfalldatum bezieht sich auf den letzten Tag des angegebenen Monats.

Im Kühlschrank aufbewahren (2 °C bis 8 °C).

Die chemische und physikalische Stabilität nach Anbruch der rekonstituierten und verdünnten Lösung wurde für 24 Stunden bei Raumtemperatur nachgewiesen (bei oder unter 25 °C). Aus mikrobiologischer Sicht muss das Produkt umgehend verwendet werden. Frieren Sie die rekonstituierte oder verdünnte Lösung nicht ein. Wird das Produkt nicht umgehend verwendet, liegen die Aufbewahrungsdauer und -bedingungen nach Anbruch vor Anwendung in der Verantwortung des Anwenders, wobei die Aufbewahrungsdauer eine Gesamtzeit von 24 Stunden nicht überschreiten darf. Der Aufbewahrungszeitraum von 24 Stunden kann bis zu 6 Stunden bei Raumtemperatur (bei oder unter 25 °C) umfassen, darüber hinaus muss die Lösung im Kühlschrank bei 2 °C bis 8 °C aufbewahrt werden.

Reste der Infusionslösung nicht zur Wiederverwendung aufbewahren. Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

## **6. Inhalt der Packung und weitere Informationen**

### **Was KEYTRUDA enthält**

Der Wirkstoff ist: Pembrolizumab. Jede Durchstechflasche enthält 50 mg Pembrolizumab.

Nach Rekonstitution enthält 1 ml Lösung 25 mg Pembrolizumab.

Die sonstigen Bestandteile sind: L-Histidin, L-Histidinhydrochlorid-Monohydrat, Sucrose und Polysorbat 80.

### **Wie KEYTRUDA aussieht und Inhalt der Packung**

KEYTRUDA ist ein weißes bis gebrochen weißes lyophilisiertes Pulver.

Es ist erhältlich in Kartons mit einer Durchstechflasche aus Glas.

### **Pharmazeutischer Unternehmer**

Merck Sharp & Dohme Limited  
Hertford Road

Hoddesdon  
Hertfordshire EN11 9BU  
Vereinigtes Königreich

**Hersteller**

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

Falls Sie weitere Informationen über das Arzneimittel wünschen, setzen Sie sich bitte mit dem örtlichen Vertreter des pharmazeutischen Unternehmers in Verbindung.

**België/Belgique/Belgien**

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

**България**

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

**Česká republika**

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

**Danmark**

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

**Deutschland**

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

**Eesti**

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

**Ελλάδα**

MSD Α.Φ.Β.Ε.Ε.  
Τηλ: +30 210 98 97 300  
dpoc\_greece@merck.com

**España**

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

**Lietuva**

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

**Luxembourg/Luxemburg**

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

**Magyarország**

MSD Pharma Hungary Kft.  
Tel.: +36 1 888 5300  
hungary\_msd@merck.com

**Malta**

Merck Sharp & Dohme Cyprus Limited  
Tel: 8007 4433 (+356 99917558)  
malta\_info@merck.com

**Nederland**

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

**Norge**

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

**Österreich**

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

**Polska**

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

**France**

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

**Hrvatska**

Merck Sharp & Dohme d.o.o.  
Tel: + 385 1 6611 333  
croatia\_info@merck.com

**Ireland**

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

**Ísland**

Vistor hf.  
Sími: + 354 535 7000

**Italia**

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

**Κύπρος**

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

**Latvija**

SIA Merck Sharp & Dohme Latvija  
Tel: + 371 67364224  
msd\_lv@merck.com

**Portugal**

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

**România**

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

**Slovenija**

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

**Slovenská republika**

Merck Sharp & Dohme, s. r. o.  
Tel: +421 2 58282010  
dpoc\_czechslovak@merck.com

**Suomi/Finland**

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

**Sverige**

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

**United Kingdom**

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

**Diese Packungsbeilage wurde zuletzt überarbeitet im**

**Weitere Informationsquellen**

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur <http://www.ema.europa.eu/> verfügbar.

**Die folgenden Informationen sind nur für medizinisches Fachpersonal bestimmt:**

**Zubereitung und Anwendung**

- Vor der Rekonstitution kann die Durchstechflasche mit dem lyophilisierten Pulver bis zu 24 Stunden außerhalb des Kühlschranks (Temperaturen bei oder unter 25 °C) aufbewahrt werden.
- Fügen Sie unter aseptischen Bedingungen 2,3 ml Wasser für Injektionszwecke hinzu, um eine 25 mg/ml (pH 5,2-5,8)-Lösung von KEYTRUDA zu erhalten.
- Um Schaumbildung zu vermeiden, lassen Sie das Wasser an der Wand der Durchstechflasche entlang und nicht direkt in das lyophilisierte Pulver rinnen.
- Schwenken Sie die Durchstechflasche langsam, um das lyophilisierte Pulver zu rekonstituieren. Warten Sie bis zu 5 Minuten, bis die Blasen verschwunden sind. Die Durchstechflaschen nicht schütteln.

- Parenterale Arzneimittel sind vor der Infusion auf sichtbare Partikel oder Verfärbung zu prüfen. Rekonstituiertes KEYTRUDA ist eine klare bis leicht opaleszente, farblose bis schwach gelbliche Lösung. Verwerfen Sie den rekonstituierten Inhalt samt Durchstechflasche, wenn Sie Partikel beobachten.
- Entnehmen Sie das benötigte Volumen von bis zu 2 ml (50 mg) KEYTRUDA und überführen Sie dieses in einen Infusionsbeutel mit 0,9 % Natriumchlorid- oder 5 % Glucoselösung, um eine verdünnte Lösung mit einer Endkonzentration von 1 bis 10 mg/ml herzustellen. Die verdünnte Lösung durch vorsichtiges Umdrehen mischen.
- Die chemische und physikalische Stabilität nach Anbruch der rekonstituierten und verdünnten Lösung wurde für 24 Stunden bei Raumtemperatur nachgewiesen (bei oder unter 25 °C). Aus mikrobiologischer Sicht muss das Produkt umgehend verwendet werden. Frieren Sie die rekonstituierte oder verdünnte Lösung nicht ein. Wird das Produkt nicht umgehend verwendet, liegen die Aufbewahrungsdauer und -bedingungen nach Anbruch vor Anwendung in der Verantwortung des Anwenders, wobei die Aufbewahrungsdauer eine Gesamtzeit von 24 Stunden nicht überschreiten darf. Der Aufbewahrungszeitraum von 24 Stunden kann bis zu 6 Stunden bei Raumtemperatur (bei oder unter 25 °C) umfassen, darüber hinaus muss die Lösung im Kühlschrank bei 2 °C bis 8 °C aufbewahrt werden. Die Durchstechflaschen und/oder Infusionsbeutel sollten nach Aufbewahrung im Kühlschrank vor der Anwendung auf Raumtemperatur gebracht werden. Die Infusionslösung sollte intravenös über 30 Minuten gegeben werden unter Anwendung eines sterilen, pyrogenfreien 0,2 bis 5 Mikrometer In-line- oder Add-On-Filters mit geringer Proteinbindung.
- Andere Arzneimittel dürfen nicht über dieselbe Infusionskanüle gegeben werden.
- KEYTRUDA ist nur zur einmaligen Anwendung. Nicht benötigte Reste in der Durchstechflasche sind zu verwerfen.

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.