

ПРИЛОЖЕНИЕ I
КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

▼ Този лекарствен продукт подлежи на допълнително наблюдение. Това ще позволи бързото установяване на нова информация относно безопасността. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция. За начина на съобщаване на нежелани реакции вижте точка 4.8.

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

KEYTRUDA 50 mg прах за концентрат за инфузионен разтвор

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Един флакон с прах съдържа 50 mg пембролизумаб (pembrolizumab).

След разтваряне 1 ml концентрат съдържа 25 mg пембролизумаб.

Пембролизумаб е хуманизирано моноклонално, анти-програмирана клетъчна смърт-1 (PD-1), антитяло (IgG4/капа изотип със стабилизираща промяна в секвенциите в Fc региона), произведено в клетки от яйчник на китайски хамстер по рекомбинантна ДНК технология.

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Прах за концентрат за инфузионен разтвор

Бял до почти бял лиофилизиран прах

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

KEYTRUDA като монотерапия е показан за лечение на авансирал (неоперабилен или метастатичен) меланом при възрастни.

KEYTRUDA като монотерапия е показан за лечение от първа линия на метастатичен недребноклетъчен карцином на белия дроб (НДКБД) при възрастни, чиито тумори експресират PD-L1 с $\geq 50\%$ пропорционален скор на тумора (tumour proportion score, TPS), без EGFR или ALK положителни туморни мутации.

KEYTRUDA като монотерапия е показан за лечение на локално авансирал или метастатичен НДКБД при възрастни, чиито тумори експресират PD-L1 с $\geq 1\%$ TPS, и на които е приложена поне една предходна химиотерапевтична схема. Пациенти с EGFR или ALK положителни туморни мутации трябва също да са получили таргетна терапия, преди лечение с KEYTRUDA.

KEYTRUDA като монотерапия е показан за лечение на възрастни пациенти с рецидивиращ или рефрактерен класически Ходжкинов лимфом (сНЛ), при които автоложната трансплантация на стволови клетки (ASCT) и лечението с брентуксимаб ведотин (BV) са неуспешни или които не отговарят на условията за трансплантация и не са се повлияли от лечението с BV.

KEYTRUDA като монотерапия е показан за лечение на локално авансирал или метастатичен уротелиален карцином при възрастни, на които е приложена предходна платина-базирана химиотерапия (вж. точка 5.1).

KEYTRUDA като монотерапия е показан за лечение на локално авансирал или метастатичен уротелиален карцином при възрастни, които не отговарят на условията за цисплатин-базирана химиотерапия.

4.2 Дозировка и начин на приложение

Терапията трябва да се започне и наблюдава от лекари, специализирани в лечението на ракови заболявания.

Изследване за PD-L1 при пациенти с НДКБД

Пациенти с НДКБД трябва да бъдат избрани за лечение въз основа на експресията на PD-L1 от тумора, потвърдена чрез валидиран тест (вж. точка 5.1).

Дозировка

KEYTRUDA трябва да се прилага като интравенозна инфузия в продължение на 30 минути на всеки 3 седмици.

Препоръчителната доза KEYTRUDA е:

- 200 mg при НДКБД, без предшестваща химиотерапия, сНЛ или при уротелиален карцином.
- 2 mg/kg при НДКБД, с предшестваща химиотерапия, или при меланом.

Пациентите трябва да бъдат лекувани с KEYTRUDA до прогресия на заболяването или до неприемлива токсичност. Наблюдавани са атипични отговори (т.е. първоначално преходно увеличение на размера на тумора или малки нови лезии в рамките на първите няколко месеца, последвани от свиване на тумора). При клинично стабилни пациенти с първоначални данни за прогресия на заболяването е препоръчително лечението да продължи, докато прогресията на заболяването не се потвърди.

Отлагане на дозата или прекратяване на приема (вж. също точка 4.4)

Таблица 1: Препоръчителни промени в лечението с KEYTRUDA

Имуносвързани нежелани реакции	Тежест	Промяна в лечението
Пневмонит	Степен 2	Отлагане, докато нежеланите реакции отшумят до степен 0-1*
	Степен 3 или 4, или рецидивиращ степен 2	Трайно прекратяване
Колит	Степен 2 или 3	Отлагане, докато нежеланите реакции отшумят до степен 0-1*
	Степен 4 или рецидивиращ степен 3	Трайно прекратяване
Нефрит	Степен 2 с креатинин > 1,5 до ≤ 3 пъти горната граница на нормата (ГН)	Отлагане, докато нежеланите реакции отшумят до степен 0-1*
	Степен ≥ 3, с креатинин > 3 пъти ГН	Трайно прекратяване

Ендокринопатии	Симптоматичен хипофизит Диабет тип 1, свързан с хипогликемия степен > 3 (глюкоза > 250 mg/dl или > 13,9 mmol/l) или свързан с кетацидоза Хипертиреоидизъм степен \geq 3	Отлагане, докато нежеланите реакции отшумят до степен 0-1* При пациенти с ендокринопатия степен 3 или степен 4, която се подобрява до степен 2 или по-ниска степен и се контролира с хормоно- заместителна терапия, ако е показано, лечението с пембролизумаб може да продължи, ако е необходимо, след плавно намаление на дозата кортикостероид. В противен случай лечението трябва да се прекрати. Хипотиреоидизмът може да се контролира чрез заместителна терапия, без прекъсване на лечението.
Хепатит	Степен 2 с аспартат аминотрансфераза (АСАТ) или аланин аминотрансфераза (АЛАТ) > 3 до 5 пъти ГГН или общ билирубин > 1,5 до 3 пъти ГГН	Отлагане, докато нежеланите реакции отшумят до степен 0-1*
	Степен \geq 3 с АСАТ или АЛАТ > 5 пъти ГГН или общ билирубин > 3 пъти ГГН	Трайно прекратяване
	При метастази в черния дроб, с повишени АСАТ или АЛАТ степен 2 на изходно ниво, хепатит с повишаване на АСАТ или АЛАТ \geq 50% и продължителност \geq 1 седмица	Трайно прекратяване
Кожни реакции	Степен 3 или при съмнение за синдром на Stevens-Johnson (SJS) или токсична епидермална некролиза (toxic epidermal necrolysis, TEN)	Отлагане, докато нежеланите реакции отшумят до степен 0-1*
	Степен 4 или потвърдени SJS или TEN	Трайно прекратяване
Други имуносвързани нежелани реакции	Въз основа на тежестта и вида на реакцията (степен 2 или степен 3)	Отлагане, докато нежеланите реакции отшумят до степен 0-1*
	Миокардит степен 3 или 4	Трайно прекратяване
	Степен 4 или рецидивиращи степен 3	Трайно прекратяване
Реакции, свързани с инфузията	Степен 3 или 4	Трайно прекратяване

Забележка: степените на токсичност са в съответствие с критериите за обща терминология на нежеланите реакции на Националния онкологичен институт, версия 4,0 (National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events. Version 4.0) (NCI-CTCAE v.4).

* Ако свързаната с лечението токсичност не отшуми до степен 0-1, в рамките на 12 седмици след последната доза KEYTRUDA, или ако дозата на кортикостероида не може да бъде

намалена до ≤ 10 mg преднизон или негов еквивалент на ден в рамките на 12 седмици, KEYTRUDA трябва да бъде трайно прекратен.

Безопасността при възобновяване на терапията с пембролизумаб при пациенти, които са получили преди това имуносвързан миокардит, не е установена.

KEYTRUDA трябва трайно да се прекрати при нежелани реакции степен 4 или рецидивиращи нежелани реакции степен 3, освен ако не е посочено друго в Таблица 1.

При хематологична токсичност степен 4, само при пациенти с сНЛ, приложението на KEYTRUDA трябва да се отложи, докато нежеланите реакции отшумят до степен 0-1.

На пациентите, лекувани с KEYTRUDA, трябва да бъде предоставена Сигналната карта на пациента и да бъдат информирани за рисковете от лечението с KEYTRUDA (вж. също листовка за пациента).

Специални популации

Старческа възраст

Не се съобщава за големи различия по отношение на безопасност и ефикасност между пациенти в старческа възраст (≥ 65 години) и по-младите пациенти (< 65 години). Не е необходимо да се коригира дозата при тази популация.

Данните от пациенти ≥ 65 години са твърде ограничени, за да се направят изводи за сНЛ популацията (вж. точка 5.1).

Бъбречно увреждане

Не е необходимо да се коригира дозата при пациенти с бъбречно увреждане в лека или умерена степен. KEYTRUDA не е проучван при пациенти с бъбречно увреждане в тежка степен (вж. точки 4.4 и 5.2).

Чернодробно увреждане

Не е необходимо да се коригира дозата при пациенти с чернодробно увреждане в лека степен. KEYTRUDA не е проучван при пациенти с чернодробно увреждане в умерена или тежка степен (вж. точки 4.4 и 5.2).

Очен меланом

Данните за безопасността и ефикасността на KEYTRUDA при пациенти с очен меланом са ограничени (вж. точка 5.1).

Скор за функционален статус ≥ 2 по скалата на Източна кооперативна онкологична група (Eastern Cooperative Oncology Group, ECOG)

Пациенти със скор за функционален статус ≥ 2 са изключени от клиничните изпитвания за меланом, НДКБД и сНЛ (вж. точки 4.4 и 5.1).

Педиатрична популация

Безопасността и ефикасността на KEYTRUDA при деца на възраст под 18 години все още не са установени. Липсват данни.

Начин на приложение

KEYTRUDA трябва да се прилага чрез интравенозна инфузия в продължение на 30 минути. KEYTRUDA не трябва да се прилага като струйна или болус интравенозна инжекция.

За указания относно разтварянето и разреждането на лекарствения продукт преди приложение вижте точка 6.6.

4.3 Противопоказания

Свръхчувствителност към активното вещество или към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1.

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Оценка на PD-L1 статуса

При оценка на PD-L1 статуса на тумора е важно да се избере добре валидирана и надеждна методология, за да се сведат до минимум фалшиво положителните и фалшиво отрицателните определяния.

Имуносвързани нежелани реакции

Повечето имуносвързани нежелани реакции, възникнали по време на лечение с пембролизумаб, са обратими и се овладяват с прекъсвания на приема на пембролизумаб, приложение на кортикостероиди и/или поддържаща грижа. Имуносвързани нежелани реакции са възникнали също, след прилагане на последната доза пембролизумаб. Имуносвързани нежелани реакции, засягащи повече от една система на организма, могат да възникнат едновременно.

При съмнение за имуносвързани нежелани реакции трябва да се осигури подходяща оценка, за да се потвърди етиологията или за да се изключат други причини. Въз основа на тежестта на нежеланата реакция трябва да се отложи приложението на пембролизумаб и да се приложат кортикостероиди. При подобрене до степен ≤ 1 трябва да се започне постепенно намаляване на дозата кортикостероиди, което да продължи поне 1 месец. Въз основа на ограничени данни от клинични проучвания, при пациенти, при които имуносвързаните нежелани лекарствени реакции не могат да бъдат контролирани чрез употребата на кортикостероиди, може да се приложат други системни имunosупресори.

Приложението на пембролизумаб може да се възобнови в рамките на 12 седмици след последната доза KEYTRUDA, ако нежеланата реакция остане степен ≤ 1 и дозата кортикостероиди се намали до ≤ 10 mg преднизон или еквивалент дневно.

Приложението на пембролизумаб трябва окончателно да се преустанови при всяка повторно възникнала имуносвързана нежелана реакция степен 3 и при всяка имуносвързана нежелана реакция степен 4, свързана с токсичност, с изключение на ендокринопатии, които се контролират със заместващи хормони (вж. точки 4.2 и 4.8).

Имуносвързан пневмонит

При пациенти, приемащи пембролизумаб, е съобщен пневмонит, включително случаи с летален изход (вж. точка 4.8). Пациентите трябва да бъдат проследявани за признаци и симптоми на пневмонит. Подозиран пневмонит трябва да се потвърди рентгенологично и да се изключат други причини. Кортикостероиди трябва да се приложат при събития от степен ≥ 2 (начална доза преднизон 1-2 mg/kg/ден или еквивалент, последвано от постепенно намаляване на дозата); приложението на пембролизумаб трябва да се отложи при пневмонит степен 2 и окончателно да се преустанови при пневмонит степен 3, степен 4 или рецидивиращ пневмонит степен 2 (вж. точка 4.2).

Имуносвързан колит

При пациенти, приемащи пембролизумаб, е съобщен колит (вж. точка 4.8). Пациентите трябва да бъдат проследявани за признаци и симптоми на колит и да се изключат други причини. Кортикостероиди трябва да се приложат при събития степен ≥ 2 (начална доза преднизон 1-2 mg/kg/ден или еквивалент, последвано от постепенно намаляване на дозата), приложението на пембролизумаб трябва да се отложи при колит степен 2 или степен 3 и окончателно да се преустанови при колит степен 4 (вж. точка 4.2). Трябва да се вземе под внимание потенциалният риск от стомашно-чревна перфорация.

Имуносвързан хепатит

При пациенти, приемащи пембролизумаб, е съобщен хепатит (вж. точка 4.8). Пациентите трябва да бъдат проследявани за промени в чернодробната функция (в началото на лечението, периодично по време на лечение и както е показано въз основа на клиничната оценка) и симптоми на хепатит, и да се изключат други причини. Кортикостероиди трябва да се приложат (първоначална доза 0,5-1 mg/kg/ден (при събития степен 2) и преднизон 1-2 mg/kg/ден или еквивалент (при събития степен ≥ 3), последвано от постепенно намаляване на дозата, и въз основа на тежестта на повишаването на чернодробните ензими трябва да се отложи или окончателно да се преустанови приложението на пембролизумаб (вж. точка 4.2).

Имуносвързан нефрит

При пациенти, приемащи пембролизумаб, е съобщен нефрит (вж. точка 4.8). Пациентите трябва да бъдат проследявани за промени в бъбречната функция и да се изключат други причини за нефрит. Трябва да се приложат кортикостероиди при събития степен ≥ 2 (първоначална доза преднизон 1-2 mg/kg/ден или еквивалент, последвано от постепенно намаляване на дозата), и въз основа на тежестта на повишението на креатинина приложението на пембролизумаб да се отложи при нефрит степен 2 и окончателно да се преустанови при нефрит степен 3 или степен 4 (вж. точка 4.2).

Имуносвързани ендокринопатии

При лечение с пембролизумаб са наблюдавани тежки ендокринопатии, включително хипофизит, захарен диабет тип 1, диабетна кетоацидоза, хипотиреоидизъм и хипертиреоидизъм.

Може да се наложи прилагане на дългосрочна хормонозаместваща терапия при имуносвързани ендокринопатии.

При пациенти, приемащи пембролизумаб, е съобщен хипофизит (вж. точка 4.8). Пациентите трябва да бъдат проследявани за признаци и симптоми на хипофизит (включително хипопитуитаризъм и вторична адrenalна недостатъчност) и да се изключат други причини. Трябва да се приложат кортикостероиди за лечение на вторичната адrenalна недостатъчност и друга хормонозаместителна терапия, както е клинично показано, и да се отложи приложението на пембролизумаб при симптоматичен хипофизит, докато събитието се контролира с хормонозаместителна терапия. Може да се обмисли продължаване на лечението с пембролизумаб, ако е необходимо, след като постепенно се намали дозата на кортикостероидите (вж. точка 4.2). Функцията на хипофизата и нивата на хормоните трябва да бъдат проследявани, за да се подsigури подходяща хормонозаместителна терапия.

При пациенти, приемащи пембролизумаб, е съобщен захарен диабет тип 1, включително диабетна кетоацидоза (вж. точка 4.8). Пациентите трябва да бъдат проследявани за хипергликемия или други признаци и симптоми на диабет. При диабет тип 1 трябва да се приложи инсулин и приложението на пембролизумаб трябва да се отложи в случаи на хипергликемия степен 3 до постигане на метаболитен контрол (вж. точка 4.2).

При пациенти, приемащи пембролизумаб, са съобщени нарушения на щитовидната жлеза, включително хипотиреоидизъм, хипертиреоидизъм и тиреоидит, като те могат да възникнат по всяко време на лечението; поради това пациентите трябва да бъдат проследявани за промени във функцията на щитовидната жлеза (в началото на лечението, периодично по време на лечението и както е показано въз основа на клиничната оценка) и клинични признаци и симптоми на нарушения на щитовидната жлеза. Хипотиреоидизмът може да се овладее със заместителна терапия, без прекъсване на лечението и без кортикостероиди. Хипертиреоидизмът може да се овладее чрез лечение на симптомите. Приложението на пембролизумаб трябва да се отложи при степен 3 до възстановяване до хипертиреоидизъм степен 1. При пациенти с хипотиреоидизъм степен 3 и степен 4 лечението може да продължи, ако е необходимо, след постепенно намаляване на дозата (вж. точки 4.2 и 4.8). Функцията на щитовидната жлеза и нивата на хормоните трябва да бъдат наблюдавани, за да се осигури подходяща хормонозаместителна терапия.

Имуносвързани кожни нежелани реакции

При пациенти, приемащи пембролизумаб, са съобщени имуносвързани тежки кожни реакции (вж. точка 4.8). При съмнение пациентите трябва да бъдат проследявани за тежки кожни реакции и други причини трябва да бъдат изключени. Въз основа на тежестта на нежеланата реакция, пембролизумаб трябва да се отложи или да се прекрати трайно и да се приложат кортикостероиди (вж. точка 4.2).

При пациенти, приемащи пембролизумаб, са съобщени случаи на синдром на Stevens-Johnson (SJS) и токсична епидермална некролиза (TEN), някои от които с фатален изход (вж. точка 4.8). В случай на признаци или симптоми на SJS или TEN, пембролизумаб трябва да се отложи и пациентът трябва да се насочи към специализирано звено, за да се прецени състоянието и да се предприеме лечение. Ако се потвърди SJS или TEN, пембролизумаб трябва да се прекрати трайно (вж. точка 4.2).

Необходимо е повишено внимание, когато се обмисля приложение на пембролизумаб при пациент, който е получил тежка или животозастрашаваща кожна нежелана реакция при предходно лечение с други имуностимулиращи противоракови средства.

Други имуносвързани нежелани реакции

Съобщени са следните допълнителни, клинично значими имуносвързани нежелани реакции, включително тежки случаи и случаи с летален изход, при клинични изпитвания или по време на постмаркетинговия опит: увеит, артрит, миозит, миокардит, панкреатит, синдром на Guillain-Barré, миастенен синдром, хемолитична анемия и парциални гърчове, възникващи при пациент с възпалителни огнища в мозъчния паренхим (вж. точки 4.2 и 4.8).

Въз основа на тежестта на нежеланата реакция, приложението на пембролизумаб трябва да се отложи и да се приложат кортикостероиди.

Приложението на пембролизумаб може да се възобнови в рамките на 12 седмици след последната доза KEYTRUDA, ако нежеланата реакция остане степен ≤ 1 и дозата кортикостероиди се намали до ≤ 10 mg преднизон или еквивалент дневно.

Приложението на пембролизумаб трябва окончателно да се преустанови при всяка повторно възникнала имуносвързана нежелана реакция степен 3 и при всяка имуносвързана нежелана реакция степен 4 (вж. точки 4.2 и 4.8).

При постмаркетингови условия има съобщение за отхвърляне на трансплантиран солиден орган при пациенти, лекувани с PD-1 инхибитори. Лечението с пембролизумаб може да увеличи риска от отхвърляне при реципенти на трансплантиран солиден орган. При тези пациенти трябва да се отчете ползата от лечението с пембролизумаб спрямо риска от възможно отхвърляне на органа.

Реакции, свързани с инфузията

При пациенти, приемащи пембролизумаб, са съобщени тежки реакции, включително свръхчувствителност и анафилаксия, свързани с инфузията (вж. точка 4.8). При тежки реакции, свързани с инфузията, трябва да се прекрати инфузията и окончателно да бъде преустановено приложението на пембролизумаб (вж. точка 4.2). Пациентите с леки или умерено тежки реакции, свързани с инфузията, могат да продължат да приемат пембролизумаб при стриктно наблюдение. Може да се обмисли премедикация с антипиретик или антихистамин.

Специфични за заболяването предпазни мерки

Усложнения при алогенна трансплантация на хемопоетични стволови клетки (HSCT) при класически Ходжкинов лимфом

Случаи на реакция на присадката срещу приемника (GVHD) и чернодробна венооклузивна болест (VOD) са наблюдавани при пациенти, подложени на алогенна HSCT след предходна

експозиция на пембролизумаб. До получаването на допълнителни данни, за всеки конкретен случай трябва да се прави внимателна оценка на потенциалните ползи от HSCT и възможния повишен риск от усложнения, свързани с трансплантацията (вж. точка 4.8).

Приложение на пембролизумаб при пациенти с уротелиален карцином, които са получили предходна платина-базирана химиотерапия

Лекарите трябва да имат предвид забавеното начало на ефекта на пембролизумаб преди започване на лечението при пациенти с по-лоши прогностични фактори и/или агресивно заболяване. При уротелиален карцином се наблюдава по-голям брой смъртни случаи в рамките на 2 месеца при пембролизумаб в сравнение с химиотерапия (вж. точка 5.1). Факторите, свързани с ранни смъртни случаи, са бързо прогресиращо заболяване при предходна платина-базирана терапия и чернодробни метастази.

Приложение на пембролизумаб при уротелиален карцином при пациенти, за които се счита, че не отговарят на условията за цисплатин

Началните и прогностични характеристики на заболяването в популацията от проучването KEYNOTE-052 включват част от пациентите, отговарящи на условията за карбоплатин-базирана комбинация или монокимиотерапия, за които ползата все още не е оценена в сравнително проучване. Липсват данни за безопасност и ефикасност при изтощени пациенти (напр. функционален статус 3 по ECOG), за които се счита, че не отговарят на условията за химиотерапия. Поради липса на тези данни, пембролизумаб трябва да се използва с повишено внимание при тази популация и след внимателно обмисляне на потенциалното съотношение полза/риска за всеки отделен случай.

Пациенти, изключени от клиничните изпитвания

От клиничните изпитвания са изключени пациенти със следните състояния: активни метастази в ЦНС; ECOG PS ≥ 2 (с изключение на уротелиален карцином); HIV, инфекция с хепатит В или хепатит С; активни системни автоимунни заболявания; интерстициална белодробна болест; предшествващ пневмонит, изискващ системна кортикостероидна терапия; анамнеза за тежка свръхчувствителност към друго моноклонално анти тяло; получаващи имunosупресивна терапия и анамнеза за тежки имуносвързани нежелани реакции при лечение с ипилимумаб, дефинирани като токсичност степен 4 или степен 3, която изисква лечение с кортикостероиди (преднизон > 10 mg/ден или еквивалентн) за повече от 12 седмици. Пациентите с активни инфекции са изключени от клиничните изпитвания и се изисква инфекцията им да бъде лекувана, преди да приемат пембролизумаб. Пациентите с активни инфекции, възникнали по време на лечение с пембролизумаб, са овладяни с подходяща лекарствена терапия. Пациентите с клинично значими бъбречни (креатинин $> 1,5$ x ГГН) или чернодробни (билирубин $> 1,5$ x ГГН, АЛАТ, АСАТ $> 2,5$ x ГГН при липсата на метастази в черния дроб) нарушения на изходно ниво са били изключени от клиничните изпитвания, следователно информацията е ограничена при пациенти с тежко бъбречно и умерено до тежко чернодробно увреждане.

Клиничните данни за приложението на пембролизумаб при пациенти с рецидивиращ или рефрактерен класически Ходжкинов лимфом, които не отговарят на условията за ASCT поради причини, различни от неуспешно повлияване от спасителна химиотерапия, са ограничени (вж. точка 5.1).

След внимателно обмисляне на потенциално увеличаване на риска, пембролизумаб може да се използва при тези пациенти при подходящо медицинско лечение.

Сигнална карта на пациента

Всички лекари, предписващи KEYTRUDA, трябва да са запознати с Информацията за лекаря и Указанията за лечение. Лекарят трябва да обсъди с пациента рисковете от лечението с KEYTRUDA. На пациента ще бъде предоставяна Сигнална карта на пациента с всяка рецепта.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Не са провеждани официални фармакокинетични проучвания за лекарствени взаимодействия с пембролизумаб. Тъй като пембролизумаб се извежда от кръвообращението чрез катаболизъм, не се очакват метаболитни взаимодействия от типа „лекарство-лекарство“.

Употребата на системни кортикостероиди или имunosупресори трябва да се избягва преди началото на приложение на пембролизумаб поради потенциално засягане на фармакодинамичното действие и ефикасността на пембролизумаб. Въпреки това, след началото на приложение на пембролизумаб, за лечение на имуносвързани нежелани реакции могат да се използват кортикостероиди за системно приложение или други имunosупресори (вж. точка 4.4).

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Жени с детероден потенциал

Жените с детероден потенциал трябва да използват ефективна контрацепция по време на лечение с пембролизумаб и поне 4 месеца след последната доза пембролизумаб.

Бременност

Липсват данни относно употребата на пембролизумаб при бременни жени. Не са провеждани репродуктивни проучвания при животни с пембролизумаб. В модели на бременност при мишки обаче е доказано, че блокирането на PD-L1 сигнализацията нарушава поносимостта към фетуса и води до увеличаване на случаите на загуба на фетуса (вж. точка 5.3). Въз основа на механизма на действие тези резултати показват, че има потенциален риск приложението на пембролизумаб по време на бременност да причини увреждане на фетуса, включително по-висок процент на аборти или мъртво раждане. Известно е, че човешките имуноглобулини G4 (IgG4) преминават плацентарната бариера; поради това има вероятност пембролизумаб, който е IgG4, да се предава от майката на развиващия се фетус. Пембролизумаб не трябва да се използва по време на бременност, освен ако клиничното състояние на жената налага лечение с пембролизумаб.

Кърмене

Не е известно дали пембролизумаб се отделя в кърмата. Тъй като е известно, че антителата могат да се отделят в кърмата, рискът за новородените/кърмачетата не може да бъде изключен. Трябва да се вземе решение дали да се преустанови кърменето или да се преустанови приложението на пембролизумаб, като се вземе предвид ползата от кърменето за детето и ползата от терапията с пембролизумаб за жената.

Фертилитет

Липсват клинични данни относно възможните ефекти на пембролизумаб върху фертилитета. В мъжките и женските репродуктивни органи на маймуни не се забелязват ефекти, въз основа на 1-месечно и 6-месечно проучване на токсичност след многократно прилагане (вж. точка 5.3).

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Пембролизумаб може да повлиява в малка степен способността за шофиране и работа с машини. След приложение на пембролизумаб е съобщена умора (вж. точка 4.8).

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Обобщение на профила на безопасност

Пембролизумаб най-често се свързва с имуносвързани нежелани реакции. Повечето от тях, включително тежки реакции, отшумяват след въвеждане на подходящо лечение или при прекратяване на приложението на пембролизумаб (вж. „Описание на избрани нежелани реакции” по-долу).

Безопасността на пембролизумаб е оценена в клинични проучвания при 3 830 пациенти с авансирал меланом, НДКБД, сНЛ или уротелиален карцином, на които са прилагани четири дози (2 mg/kg на всеки 3 седмици, 200 mg на всеки 3 седмици или 10 mg/kg на всеки 2 или 3 седмици). При тази популация пациенти най-честите нежелани реакции (> 10%) след приложение на пембролизумаб са умора (21%), пруритус (16%), обрив (13%), диария (12%) и гадене (10%). По-голямата част от съобщените нежелани реакции са с тежест степен 1 или 2. Най-сериозните нежелани реакции са имуносвързани нежелани реакции и тежки реакции, свързани с инфузията (вж. точка 4.4).

Табличен списък на нежеланите лекарствени реакции

Нежеланите реакции, наблюдавани при клинични проучвания и съобщени от постмаркетинговата употреба на пембролизумаб, са изброени в Таблица 2. Реакциите са представени по системно-органен клас и по честота. Честотите се определят като: много чести ($\geq 1/10$), чести ($\geq 1/100$ до $< 1/10$), нечести ($\geq 1/1\ 000$ до $< 1/100$), редки ($\geq 1/10\ 000$ до $< 1/1\ 000$), много редки ($< 1/10\ 000$), с неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка). Във всяка група по честота, нежеланите реакции са представени в низходящ ред по отношение на тяхната тежест.

Таблица 2: Нежелани реакции при пациенти, лекувани с пембролизумаб

Нарушения на кръвта и лимфната система	
Чести	анемия
Нечести	неутропения, тромбоцитопения, левкопения, лимфопения, еозинофилия
Редки	имунна тромбоцитопенична пурпура, хемолитична анемия
Нарушения на имунната система	
Чести	реакция, свързана с инфузията ^a
Редки	саркоидоза
С неизвестна честота	отхвърляне на трансплантиран солиден орган
Нарушения на ендокринната система	
Чести	хипертиреозидизъм, хипотиреозидизъм ^b
Нечести	хипофизит ^b , адrenalна недостатъчност, тиреоидит
Нарушения на метаболизма и храненето	
Чести	намален апетит
Нечести	захарен диабет тип 1 ^f , хипонатриемия, хипокалиемия, хипокалциемия
Психични нарушения	
Нечести	безсъние
Нарушения на нервната система	
Чести	главоболие, замаяност, дисгеузия
Нечести	епилепсия, летаргия, периферна невропатия
Редки	синдром на Guillain-Barré, миастеничен синдром
Нарушения на очите	
Нечести	увеит ^d , сухо око
Сърдечни нарушения	
Нечести	миокардит
Съдови нарушения	
Нечести	хипертония
Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения	
Чести	пневмонит ^e , диспнея, кашлица
Стомашно-чревни нарушения	
Много чести	диария, гадене
Чести	колит ^ж , повръщане, коремна болка ^з , запек, сухота в устата
Нечести	панкреатит ^и
Редки	малка перфорация на червата
Хепатобилиарни нарушения	

Нечести	хепатит ^й
Нарушения на кожата и подкожната тъкан	
Много чести	обрив ^к , пруритус ^л
Чести	тежки кожни реакции ^м , витилиго ^н , суха кожа, еритема
Нечести	лихеноидна кератоза ^о , псориазис, алопеция, дерматит, акнеиформен дерматит, екзема, промени в цвета на косата, папули
Редки	токсична епидермална некролиза, синдром на Stevens-Johnson, нодозен еритем
Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан	
Чести	артралгия, миозит ^п , мускулно-скелетна болка ^р , артрит ^с , болка в крайниците
Нечести	теносиновит ^т
Нарушения на бъбреците и пикочните пътища	
Нечести	нефрит ^у
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение	
Много чести	умора
Чести	астения, оток ^ф , пирексия, грипозно заболяване, втрисане
Изследвания	
Чести	повишена аланин аминотрансфераза, повишена аспартат аминотрансфераза, повишена алкална фосфатаза в кръвта, повишен креатинин в кръвта
Нечести	повишен билирубин в кръвта, повишена амилаза, хиперкалциемия

Следните термини представляват група от свързани събития, които описват по-скоро заболяване, отколкото единично събитие.

- а реакции, свързани с инфузията (свръхчувствителност към лекарствения продукт, анафилактична реакция, свръхчувствителност и синдром на освобождаване на цитокини)
- б хипотиреоидизъм (микседем)
- в хипофизит (хипопитуитаризъм)
- г захарен диабет тип 1 (диабетна кетоацидоза)
- д увеит (ирит и иридоциклит)
- е пневмонит (интерстициална белодробна болест)
- ж колит (микроскопски колит и ентероколит)
- з коремна болка (коремна дискомфорт, болка в горната част на корема и болка в долната част на корема)
- и панкреатит (авоимунен панкреатит и остър панкреатит)
- й хепатит (авоимунен хепатит и предизвикано от лекарството чернодробно увреждане)
- к обрив (еритематозен обрив, фоликуларен обрив, генерализиран обрив, макуларен обрив, макуло-папулозен обрив, папулозен обрив, сърбящ обрив, везикулозен обрив и генитален обрив)
- л пруритус (уртикария, папулозна уртикария, генерализиран сърбеж и сърбеж на гениталиите)
- м тежки кожни реакции (ексфолиативен дерматит, еритема мултиформе, ексфолиативен обрив, пемфигоид и степен ≥ 3 на следните: пруритус, обрив, генерализиран обрив и макуло-папулозен обрив, псориазиформен дерматит, генерализиран пруритус)
- н витилиго (депигментация на кожата, хипопигментация на кожата и хипопигментация на клепачите)
- о лихеноидна кератоза (лихен планус и лихен склерозус)
- п миозит (миалгия, миопатия, ревматична полимиалгия и рабдомиолиза)
- р мускулно-скелетна болка (мускулно-скелетен дискомфорт, болка в гърба, мускулно-скелетна скованост, мускулно-скелетна болка в гърдите и тортиколис)
- с артрит (подуване на ставите, полиартрит и ставен излив)
- т теносиновит (тендонит, синовит и болки в сухожилията)
- у нефрит (авоимунен нефрит, тубулоинтерстициален нефрит и бъбречна недостатъчност или остра бъбречна недостатъчност с доказателство за нефрит, нефротичен синдром)
- ф оток (периферен оток, генерализиран оток, натоваване с течности, задържане на течности, оток на клепачите и оток на устните, оток на лицето, локализиран оток и периорбитален оток)

Описание на избрани нежелани реакции

Данните за следните имуносвързани нежелани реакции са базирани на пациентите, които са получавали пембролизумаб като три дози (2 mg/kg на всеки 3 седмици или 10 mg/kg на всеки 2 или 3 седмици) в клинични проучвания (вж. точка 5.1). Насоките за овладяване на тези нежелани реакции са описани в точка 4.4.

Имуносвързани нежелани реакции (вж. точка 4.4)

Имуносвързан пневмонит

Пневмонитът възниква при 139 (3,6%) пациенти, включително случаи степен 2, 3, 4 или 5 съответно при 56 (1,5%) и 38 (1,0%), 9 (0,2%) и 5 (0,1%) пациенти, приемащи пембролизумаб. Медианата на времето до възникване на пневмонит е 3,7 месеца (диапазон от 2 дни до 21,3 месеца). Медианата на продължителност е 2,1 месеца (диапазон от 1 ден до 17,2+ месеца). Пневмонитът води до преустановяване на прилагането на пембролизумаб при 60 (1,6%) пациенти. Пневмонитът отшумява при 81 пациенти, като при 1 пациент има последствия.

Имуносвързан колит

Колитът възниква при 71 (1,9%) пациенти, включително случаи степен 2, 3 или 4, съответно при 15 (0,4%), 44 (1,1%) и 3 (<0,1%) пациенти, приемащи пембролизумаб. Медианата на времето до възникване на колит е 3,6 месеца (диапазон от 7 дни до 16,2 месеца). Медианата на продължителност е 1,3 месеца (диапазон от 1 ден до 8,7+ месеца). Колитът води до преустановяване на приложението на пембролизумаб при 18 (0,5%) пациенти. Колитът отшумява при 61 пациенти.

Имуносвързан хепатит

Хепатитът възниква при 23 (0,6%) пациенти, включително случаи степен 2, 3 или 4, съответно при 4 (0,1%), 16 (0,4%) и 2 (<0,1%) пациенти, приемащи пембролизумаб. Медианата на времето до възникване на хепатит е 1,3 месеца (диапазон от 8 дни до 21,4 месеца). Медианата на продължителност е 1,5 месеца (диапазон от 8 дни до 20,9+ месеца). Хепатитът води до преустановяване на приложението на пембролизумаб при 7 (0,2%) пациенти. Хепатитът отшумява при 19 пациенти.

Имуносвързан нефрит

Нефритът възниква при 15 (0,4%) пациенти, включително случаи степен 2, 3 или 4, съответно при 3 (0,1%) пациенти, 10 (0,3%) пациенти и 1 (<0,1%) пациент, приемащи пембролизумаб. Медианата на времето до възникване на нефрит е 4,9 месеца (диапазон от 12 дни до 12,8 месеца). Медианата на продължителност е 1,8 месеца (диапазон от 10 дни до 10,5+ месеца). Нефритът води до преустановяване на приложението на пембролизумаб при 7 (0,2%) пациенти. Нефритът отшумява при 9 пациенти.

Имуносвързани ендокринопатии

Хипофизитът възниква при 21 (0,5%) пациенти, включително случаи степен 2, 3 или 4, съответно при 6 (0,2%) пациенти, 12 (0,3%) пациенти и 1 (<0,1%) пациент, приемащи пембролизумаб. Медианата на времето до възникване на хипофизит е 3,7 месеца (диапазон от 1 ден до 17,7 месеца). Медианата на продължителност е 3,3 месеца (диапазон от 4 дни до 12,7+ месеца). Хипофизитът води до преустановяване на приложението на пембролизумаб при 6 (0,2%) пациенти. Хипофизитът отшумява при 10 пациенти, като при 2 пациенти има последствия.

Хипертиреоидизъмът възниква при 135 (3,5%) пациенти, включително случаи степен 2 или 3, съответно при 32 (0,8%) и 4 (0,1%) пациенти, приемащи пембролизумаб. Медианата на времето до възникване на хипертиреоидизъм е 1,4 месеца (диапазон от 1 ден до 21,9 месеца). Медианата на продължителност е 2,1 месеца (диапазон от 10 дни до 15,5+ месеца). Хипертиреоидизмът води до преустановяване на приложението на пембролизумаб при 2 (0,1%) пациенти. Хипертиреоидизмът отшумява при 104 (77%) пациенти, като при 1 пациент има последствия.

Хипотиреоидизъмът възниква при 345 (9,0%) пациенти, включително случаи степен 2 или 3, съответно при 251 (6,6%) и 4 (0,1%) пациенти, приемащи пембролизумаб. Медианата на времето до възникване на хипотиреоидизъм е 3,5 месеца (диапазон от 1 ден до 18,9 месеца). Медианата на продължителност не е достигната (диапазон от 2 дни до 29,9+ месеца). При един пациент (< 0,1%) приложението на пембролизумаб е преустановено поради хипотиреоидизъм. Хипотиреоидизмът отшумява при 81 (23%) пациенти, като при 6 пациенти има последствия. При пациенти с cHL (n= 241) честотата на хипотиреоидизъм е 14,1% (всички степени) с 0,4% степен 3.

Имуносвързани кожни нежелани реакции

Имуносвързани тежки кожни реакции са наблюдавани при 63 (1,6%) пациенти, включително случаи степен 2 или 3, съответно при 4 (0,1%) и 52 (1,4%) пациенти, приемащи пембролизумаб. Медианата на времето до възникване на тежки кожни реакции е 2,5 месеца (диапазон от 4 дни до 21,5 месеца). Медианата на продължителност е 2,0 месеца (диапазон от 3 дни до 17,8+ месеца). Тежките кожни реакции водят до преустановяване на приложението на пембролизумаб при 6 (0,2%) пациенти. Тежките кожни реакции отшумяват при 41 пациенти.

Наблюдавани са редки случаи на SJS и TEN, някои от които с фатален изход (вж. точки 4.2 и 4.4).

Усложнения при алогенна HSCT при класически Ходжкинов лимфом

От 23 пациенти с cHL, които след лечение с пембролизумаб са се подложили на алогенна HSCT, 6 пациенти (26%) са развили GVHD, като при един е завършила фатално и 2 пациенти (9%) са развили тежка чернодробна VOD след заболяване с намален интензитет, като при един е завършила фатално. При 23 пациенти медианата на проследяване от последвалата алогенна HSCT е 5,1 месеца (диапазон: 0-26,2 месеца).

Имуногенност

В клинични проучвания при пациенти, лекувани с пембролизумаб с доза 2 mg/kg на всеки три седмици, 200 mg на всеки три седмици или 10 mg/kg на всеки две или три седмици, 36 (1,8%) от 2 034, подлежащи на оценка пациенти, имат положителни резултати от тестовете за възникващи в хода на лечението антитела към пембролизумаб, от които 9 (0,4%) пациенти имат неутрализиращи антитела срещу пембролизумаб. Липсват доказателства за променен фармакокинетичен профил или профил на безопасност при развитие на свързващи се или неутрализиращи анти-пембролизумаб антитела.

Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез [национална система за съобщаване, посочена в Приложение V](#).

4.9 Предозиране

Липсва информация относно предозиране с пембролизумаб.

В случай на предозиране пациентите трябва внимателно да се наблюдават за признаци или симптоми на нежелани реакции и да се проведе подходящо симптоматично лечение.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: Антинеопластични средства, моноклонални антитела. АТС код: L01XC18

Механизъм на действие

KEYTRUDA представлява хуманизирано моноклонално антитяло, което се свързва към рецептор-1 на програмираната клетъчна смърт (PD-1) и блокира неговото взаимодействие с PD-L1 и PD-L2 лигандите. PD-1 рецептора е негативен регулатор на активността на Т-клетките, включен в контрола на Т-клетъчния имуен отговор. KEYTRUDA потенцира Т-клетъчните отговори, включително антигуморните отговори чрез блокиране на свързването на PD-1 с

PD-L1 и PD-L2, които се експресират в антиген-представящи клетки и може да бъдат експресирани чрез туморни или други клетки в туморната микросреда.

Клинична ефикасност и безопасност

Дозирание при пациенти с меланом и предходно лекуван НДКБД

При клинични проучвания, сравняващи пембролизумаб при дози 2 mg/kg на всеки 3 седмици, 10 mg/kg на всеки 3 седмици и 10 mg/kg на всеки 2 седмици при пациенти с меланом или предходно лекувани пациенти с НДКБД, ефикасността и безопасността са сходни.

Препоръчителната доза е 2 mg/kg на всеки 3 седмици.

Меланом

KEYNOTE-006: Контролирано изпитване при пациенти с меланом без предшестващо лечение с ипилимумаб

Безопасността и ефикасността на пембролизумаб са проучени в KEYNOTE-006 – многоцентрово, контролирано проучване фаза III за лечение на авансирал меланом при пациенти без предшестващо лечение с ипилимумаб. Пациентите са рандомизирани (1:1:1) да получават пембролизумаб 10 mg/kg на всеки 2 (n=279) или 3 седмици (n=277) или ипилимумаб 3 mg/kg на всеки 3 седмици (n=278). Не се изисква пациентите с меланом с BRAF V600E мутация да са били на предходна терапия с BRAF инхибитор.

Пациентите са лекувани с пембролизумаб до прогресия на заболяването или неприемлива токсичност. На клинично стабилните пациенти с първоначални доказателства за прогресия на заболяването е позволено да продължат лечението до потвърждаване на прогресията на заболяването. Оценка на състоянието на тумора се извършва на седмица 12, след това на всеки 6 седмици до седмица 48, след което оценка се извършва на всеки 12 седмици.

От 834 пациенти 60% са от мъжки пол, 44% са на възраст ≥ 65 години (медианата на възрастта е 62 години [диапазон 18 – 89 години]) и 98% са от бялата раса. Шестдесет и пет процента от пациентите са със стадий M1c, 9% имат анамнеза за метастази в мозъка, 66% не са подлагани и 34% са били подложени на една предходна терапия. Тридесет и един процента имат Функционален Статус по ECOG 1, 69% имат Функционален Статус по ECOG 0 и 32% имат повишена LDH. BRAF мутации са съобщени при 302 (36%) пациенти. От пациентите с тумори с BRAF мутации 139 (46%) са лекувани по-рано с BRAF инхибитор.

Първичните показатели за ефикасност са преживяемост без прогресия (ПБП, оценена чрез преглед на Интегрирана радиологична и онкологична оценка [Integrated Radiology and Oncology Assessment, IRO] с помощта на Критерии за оценка на отговора при солидни тумори [Response Evaluation Criteria in Solid Tumors, RECIST], версия 1.1) и обща преживяемост (ОП).

Вторичните показатели за ефикасност са обща степен на отговор (ОСО) и продължителност на отговора. Таблица 3 обобщава ключовите показатели за ефикасност при пациенти без предшестващо лечение с ипилимумаб при окончателния анализ, извършен след най-малко 21 месеца на проследяване. Кривите на Kaplan-Meier за ОП и ПБП, въз основа на окончателния анализ са представени на Фигури 1 и 2.

Таблица 3: Резултати за ефикасност в KEYNOTE-006

Крайна точка	Пембролизумаб 10 mg/kg на всеки 3 седмици n=277	Пембролизумаб 10 mg/kg на всеки 2 седмици n=279	Ипилимумаб 3 mg/kg на всеки 3 седмици n=278
ОП			
Брой (%) на пациентите, при които възниква събитие	119 (43%)	122 (44%)	142 (51%)
Коефициент на риск* (95% CI)	0,68 (0,53; 0,86)	0,68 (0,53; 0,87)	---
p-стойност [†]	< 0,001	< 0,001	---
Медиана в месеци (95% CI)	Не е достигната (24; NA)	Не е достигната (22; NA)	16 (14; 22)
ПБП			
Брой (%) на пациентите, при които възниква събитие	183 (66%)	181 (65%)	202 (73%)
Коефициент на риск* (95% CI)	0,61 (0,50; 0,75)	0,61 (0,50; 0,75)	---
p-стойност [†]	< 0,001	< 0,001	---
Медиана в месеци (95% CI)	4,1 (2,9; 7,2)	5,6 (3,4; 8,2)	2,8 (2,8; 2,9)
Най-добър общ отговор			
ОСО % (95% CI)	36% (30; 42)	37% (31; 43)	13% (10; 18)
Пълен отговор %	13%	12%	5%
Частичен отговор %	23%	25%	8%
Продължителност на отговора[‡]			
Медиана в месеци (диапазон)	Не е достигната (2,0; 22,8+)	Не е достигната (1,8; 22,8+)	Не е достигната (1,1+; 23,8+)
% продължаващи на месец 18	68% [§]	71% [§]	70% [§]

* Коефициент на риск (пембролизумаб в сравнение с ипилимумаб) въз основа на стратифицирания модел на Cox за пропорционалност на риска

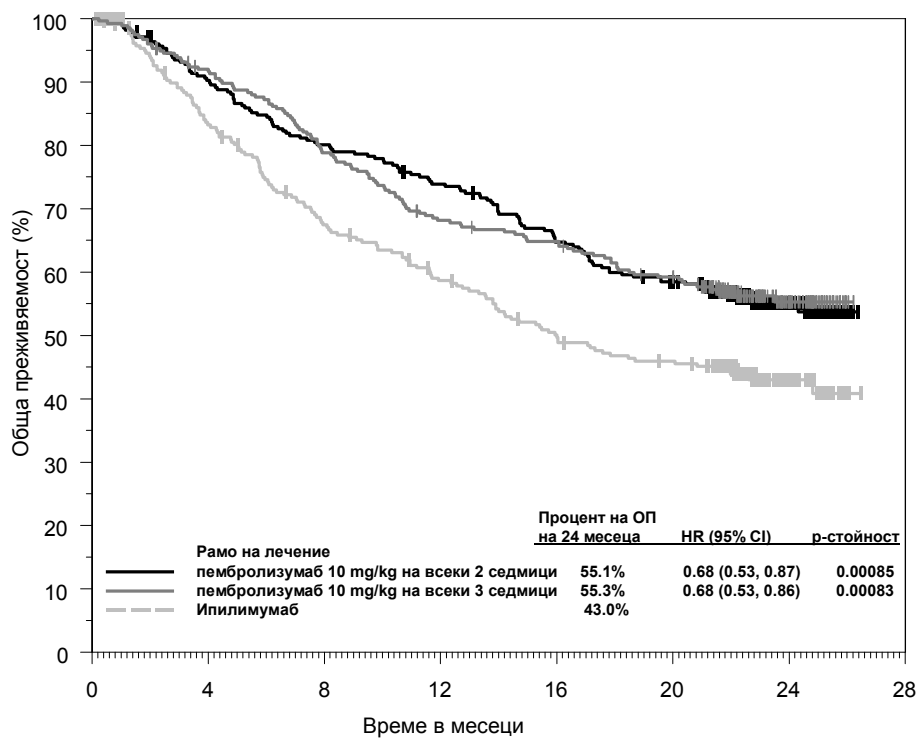
[†] Въз основа на стратифициран логаритмичен рангов тест

[‡] Въз основа на пациенти с най-добър общ отговор при потвърден пълен или частичен отговор

[§] Въз основа на изчислението по Kaplan-Meier

NA = не е налично

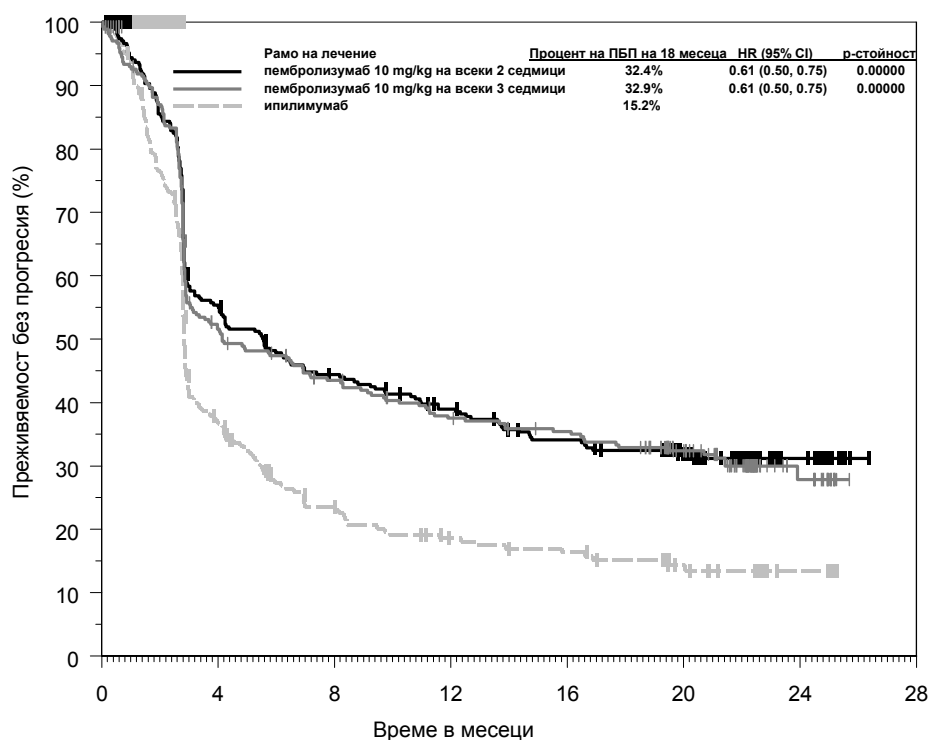
Фигура 1. Крива на Карпан-Меier за обща преживяемост в отделните терапевтични рамена в KEYNOTE-006 (intent-to-treat популация)



Брой на пациентите в риск:

	0	4	8	12	16	20	24	28
пембролизумаб 10 mg/kg на всеки 2 седмици :	279	249	221	202	176	156	44	0
пембролизумаб 10 mg/kg на всеки 3 седмици :	277	251	215	184	174	156	43	0
ипилимуаб :	278	213	170	145	122	110	28	0

Фигура 2. Крива на Kaplan-Meier за преживяемост без прогресия в отделните терапевтични рамена в KEYNOTE-006 (intent-to-treat популация)



Брой на пациентите в риск	0	4	8	12	16	20	24	28
пембролизумаб 10 mg/kg на всеки 2 седмици	279	148	116	98	82	52	16	0
пембролизумаб 10 mg/kg на всеки 3 седмици	277	136	111	91	84	60	13	0
ипилимумаб	278	88	48	34	29	16	5	0

KEYNOTE-002: Контролирано изпитване при пациенти с меланом, с предходно лечение с ипилимумаб

Безопасността и ефикасността на пембролизумаб са проучени в KEYNOTE-002 – многоцентрово, контролирано проучване за лечение на авансирал меланом при пациенти, по-рано лекувани с ипилимумаб, и, в случай че са положителни за BRAF V600 мутация, с BRAF инхибитор или MEK. Пациентите са рандомизирани (1:1:1) да получават пембролизумаб с доза 2 (n=180) или 10 mg/kg (n=181) на всеки 3 седмици или химиотерапия (n=179, включително дакарбазин, темозоломид, карбоплатин, паклитаксел или карбоплатин+паклитаксел). От проучването са изключени пациенти с автоимунно заболяване или пациенти, приемащи имunosупресори. Допълнителните критерии за изключване са анамнеза за тежки или животозастрашаващи имуносвързани нежелани реакции на лечението с ипилимумаб, определени като токсичност степен 4 или степен 3, налагаща лечение с кортикостероиди (с доза преднизон > 10 mg/ден или еквивалент) за повече от 12 седмици, продължаващи нежелани реакции ≥ степен 2 в резултат на предходно лечение с ипилимумаб, предходна тежка свръхчувствителност към други моноклонални антители, анамнеза за пневмонит или интерстициална белодробна болест, хепатит В или хепатит С инфекция и Функционален Статус по ECOG ≥ 2.

Пациентите са лекувани с пембролизумаб до прогресия на заболяването или неприемлива токсичност. На клинично стабилните пациенти с първоначални доказателства за прогресия на заболяването е позволено да продължат лечението до потвърждаване на прогресията на заболяването. Оценка на статуса на тумора се извършва в седмица 12, след това на всеки 6 седмици до седмица 48, след което оценка се извършва на всеки 12 седмици. Пациентите на химиотерапия, при които съгласно независимо потвърждение има прогресия на заболяването след първата планирана оценка, могат да преминат към прием на пембролизумаб 2 mg/kg или 10 mg/kg на всеки 3 седмици при двойносляп метод.

От 540-те пациенти 61% са от мъжки пол, 43% са на възраст ≥ 65 години (медианата на възрастта е 62 години [диапазон 15 - 89 години]) и 98% са от бялата раса. Осемдесет и два процента са със стадий M1c, 73% от пациентите са подложени на поне две и 32% от пациентите са подложени на три или повече предходни системни терапии за авансирал меланом. Четиридесет и пет процента имат Функционален Статус по ECOG 1, 40% имат повишена LDH и 23% имат тумор с BRAF мутация.

Първичните показатели за ефикасност са ПБП, оценена чрез IRO с помощта на RECIST, версия 1.1 и ОП. Вторичните показатели за ефикасност са ОСО и продължителност на отговора. Таблица 4 обобщава ключовите показатели за ефикасност при окончателния анализ при пациенти с предходно лечение с ипилимумаб, а кривата на Kaplan-Meier за ПБП е представена във Фигура 3. Двете терапевтични рамена на пембролизумаб превъзхождат химиотерапията по отношение на ПБП и няма разлика между дозите пембролизумаб. Няма статистически значима разлика между пембролизумаб и химиотерапията при окончателния анализ на ОП, който не е коригиран за потенциалните смущаващи ефекти при преминаване между рамената. От пациентите, рандомизирани в рамото на химиотерапия, 55% са прехвърлени и впоследствие им е приложено лечение с пембролизумаб.

Таблица 4: Резултати за ефикасност в KEYNOTE-002

Крайна точка	Пембролизумаб 2 mg/kg на всеки 3 седмици n=180	Пембролизумаб 10 mg/kg на всеки 3 седмици n=181	Химиотерапия n=179
ПБП			
Брой (%) на пациентите, при които възниква събитие	150 (83%)	144 (80%)	172 (96%)
Коефициент на риск* (95% CI)	0,58 (0,46; 0,73)	0,47 (0,37; 0,60)	---
p-стойност [†]	< 0,001	< 0,001	---
Медиана в месеци (95% CI)	2,9 (2,8; 3,8)	3,0 (2,8; 5,2)	2,8 (2,6; 2,8)
ОП			
Брой (%) на пациентите, при които възниква събитие	123 (68%)	117 (65%)	128 (72%)
Коефициент на риск* (95% CI)	0,86 (0,67; 1,10)	0,74 (0,57; 0,96)	---
p-стойност [†]	0,1173	0,0106 [‡]	---
Медиана в месеци (95% CI)	13,4 (11,0; 16,4)	14,7 (11,3; 19,5)	11,0 (8,9; 13,8)
Най-добър общ отговор			
ОСО % (95% CI)	22% (16; 29)	28% (21; 35)	5% (2; 9)
Пълен отговор %	3%	7%	0%
Частичен отговор %	19%	20%	5%
Продължителност на отговора[§]			
Медиана в месеци (диапазон)	22,8 (1,4+; 25,3+)	Не е достигната (1,1+; 28,3+)	6,8 (2,8; 11,3)
% на продължаващ отговор на месец 12	73% [¶]	79% [¶]	0% [¶]

* Коефициент на риск (пембролизумаб в сравнение с химиотерапия) въз основа на стратифицирания модел на Cox за пропорционалност на риска

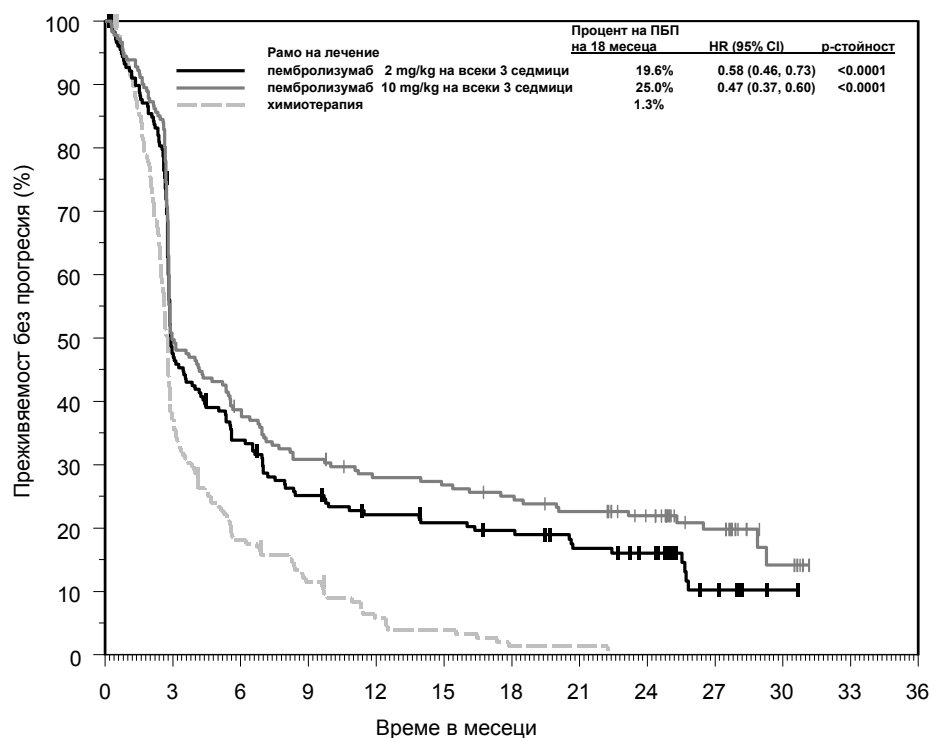
[†] Въз основа на стратифициран логаритмичен рангов тест

[‡] Не е статистически значима, след корекция за мултиплициране

[§] Въз основа на пациенти с най-добър общ отговор при потвърден пълен или частичен отговор от окончателния анализ

[¶] Въз основа на изчислението по Kaplan-Meier

Фигура 3. Крива на Карпан-Меиер за преживяемост без прогресия в отделните терапевтични рамена в KEYNOTE-002 (intent-to-treat популация)



Брой на пациентите в риск

	0	3	6	9	12	15	18	21	24	27	30	33	36
пембролизумаб 2 mg/kg на всеки 3 седмици:	180	59	36	29	19	1	0						
пембролизумаб 10 mg/kg на всеки 3 седмици:	181	69	48	42	30	5	0						
химиотерапия:	179	31	9	2	1	0	0						

KEYNOTE-001: Отворено проучване при пациенти с меланом, без и с предшестващо лечение с ипилимумаб

Безопасността и ефикасността на пембролизумаб при пациенти с авансирал меланом са проучени в неконтролирано, отворено проучване KEYNOTE-001. Ефикасността е оценена при 276 пациенти от две отделни кохорти, едната от които включва пациенти, по-рано лекувани с ипилимумаб (и при положителни резултати за BRAF V600 мутация, с BRAF инхибитор или MEK) и друга, която включва пациенти, на които не е прилагано лечение с ипилимумаб. Пациентите са рандомизирани на пембролизумаб с доза 2 mg/kg на всеки 3 седмици или 10 mg/kg на всеки 3 седмици. Пациентите са лекувани с пембролизумаб до прогресия на заболяването или неприемлива токсичност. На клинично стабилните пациенти с първоначални доказателства за прогресия на заболяването е позволено да продължат лечението до потвърждаване на прогресията на заболяването. Критериите за изключване са сходни с тези в KEYNOTE-002.

От 89 пациенти, приемащи пембролизумаб 2 mg/kg, които по-рано са били лекувани с ипилимумаб, 53% са от мъжки пол и 33% са на възраст ≥ 65 години, като медианата на възрастта е 59 години (диапазон 18 – 88 години). Всички пациенти, с изключение на двама, са от бялата раса. Осемдесет и четири процента са със стадий M1c и 8% от пациентите имат анамнеза за метастази в мозъка. Седемдесет процента са подложени на поне две и 35% от пациентите са подложени на три или повече предходни системни терапии за авансирал меланом. BRAF мутации са съобщени при 13% от популацията в проучването. Всички пациенти с тумори с BRAF мутации са лекувани по-рано с BRAF инхибитор.

От 51 пациенти, приемащи пембролизумаб 2 mg/kg, на които не е прилагано предшестващо лечение с ипилимумаб, 63% са от мъжки пол и 35% са на възраст ≥ 65 години, като медианата на възрастта е 60 години (диапазон 35 – 80 години). Всички пациенти, с изключение на един, са от бялата раса. Шестдесет и три процента са със стадий M1c и 2% от пациентите имат анамнеза за метастази в мозъка. Четиридесет и пет процента не са подлагани на предходни терапии за

авансирал меланом. BRAF мутации са съобщени при 20 (39%) пациенти. От пациентите с тумори с BRAF мутации 10 (50%) са лекувани по-рано с BRAF инхибитор.

Първичният показател за ефикасност е ОСО, съгласно оценка чрез независима проверка с помощта на RECIST 1.1. Вторичните показатели за ефикасност са степен на контрол на заболяването (СКЗ; включително пълен отговор, частичен отговор и стабилно заболяване), продължителност на отговора, ПБП и ОП. Туморният отговор е оценяван на 12-седмични интервали. Таблица 5 обобщава ключовите показатели за ефикасност при пациенти, на които по-рано е прилагано или на които не е прилагано лечение с ипилимумаб, получаващи пембролизумаб в препоръчителната доза, въз основа на минимален период на проследяване от 30 месеца за всички пациенти.

Таблица 5: Резултати за ефикасност в KEYNOTE-001

Крайна точка	Пембролизумаб 2 mg/kg на всеки 3 седмици при пациенти, по-рано лекувани с ипилимумаб n=89	Пембролизумаб 2 mg/kg на всеки 3 седмици при пациенти, на които не е прилагано лечение с ипилимумаб n=51
Най-добър общ отговор* съгласно IRO[†]		
ОСО % (95% CI)	26% (17; 36)	35% (22; 50)
Пълен отговор	7%	12%
Частичен отговор	19%	24%
Процент на контрол на заболяването % [‡]	48%	49%
Продължителност на отговора[§]		
Медиана в месеци (диапазон)	30,5 (2,8+; 30,6+)	27,4 (1,6+; 31,8+)
% на продължаващ отговор на месец 24 [¶]	75%	71%
ПБП		
Медиана в месеци (95% CI)	4,9 (2,8; 8,3)	4,7 (2,8; 13,8)
Процент на ПБП на месец 12	34%	38%
ОП		
Медиана в месеци (95% CI)	18,9 (11, не е налично)	28,0 (14, не е налично)
Процент на ОП на месец 24	44%	56%

* Включва пациенти без измеримо заболяване на изходно ниво, съгласно независима рентгенологична оценка

[†] IRO = Интегрирана рентгенологична и онкологична оценка с помощта на RECIST 1.1

[‡] Въз основа на най-добрия отговор, изразяващ се като стабилно заболяване или по-добър отговор

[§] Въз основа на пациенти с потвърден чрез независим преглед отговор, започвайки от датата на първо документиране на отговора; n= 23 за пациенти, по-рано лекувани с ипилимумаб; n = 18 за пациенти без предшестващо лечение с ипилимумаб

[¶] Въз основа на изчислението по Kaplan-Meier

Резултатите при пациентите с предшестващо лечение с ипилимумаб (n=84) и при пациентите без предшестващо лечение с ипилимумаб (n=52), които приемат пембролизумаб 10 mg/kg на всеки 3 седмици, са сходни с тези, наблюдавани при пациентите, приемащи пембролизумаб 2 mg/kg на всеки 3 седмици.

Субпопулационни анализи

BRAF мутационен статус при меланом

Извършен е подгрупов анализ, като част от окончателния анализ, на пациентите в KEYNOTE-002, които имат BRAF див тип (n=414; 77%) или BRAF мутация с предходно BRAF лечение (n=126; 23%), както е обобщено в Таблица 6.

Таблица 6: Резултати за ефикасност по BRAF мутационен статус в KEYNOTE-002

Крайна точка	BRAF див тип		BRAF мутация с предходно BRAF лечение	
	Пембролизумаб 2 mg/kg на всеки 3 седмици (n=136)	Химиотерапия (n=137)	Пембролизумаб 2 mg/kg на всеки 3 седмици (n=44)	Химиотерапия (n=42)
ПБП Коефициент на риск* (95% CI)	0,50 (0,39; 0,66)	---	0,79 (0,50; 1,25)	---
ОП Коефициент на риск* (95% CI)	0,78 (0,58; 1,04)	---	1,07 (0,64; 1,78)	---
ОСО %	26%	6%	9%	0%

* Коефициент на риск (пембролизумаб в сравнение с химиотерапия) въз основа на стратифицирания модел на Соx за пропорционалност на риска

Извършен е подгрупов анализ, като част от окончателния анализ, на пациентите в KEYNOTE-006, които имат BRAF див тип (n=525; 63%), BRAF мутация без предходно BRAF лечение (n=163; 20%) и BRAF мутация с предходно BRAF лечение (n=139; 17%), както е обобщено в Таблица 7.

Таблица 7: Резултати за ефикасност по BRAF мутационен статус в KEYNOTE-006

Крайна точка	BRAF див тип		BRAF мутация без предходно BRAF лечение		BRAF мутация с предходно BRAF лечение	
	Пембролизумаб 10 mg/kg на всеки 2 или 3 седмици (сборен)	Ипилимумаб (n=170)	Пембролизумаб 10 mg/kg на всеки 2 или 3 седмици (сборен)	Ипилимумаб (n=55)	Пембролизумаб 10 mg/kg на всеки 2 или 3 седмици (сборен)	Ипилимумаб (n=52)
ПБП Коефициент на риск* (95% CI)	0,61 (0,49; 0,76)	---	0,52 (0,35; 0,78)	---	0,76 (0,51; 1,14)	---
ОП Коефициент на риск* (95% CI)	0,68 (0,52; 0,88)	---	0,70 (0,40; 1,22)	---	0,66 (0,41; 1,04)	---
ОСО %	38%	14%	41%	15%	24%	10%

* Коефициент на риск (пембролизумаб в сравнение с ипилимумаб) въз основа на стратифицирания модел на Соx за пропорционалност на риска

PD-L1 статус при меланом

Извършен е подгрупов анализ, като част от окончателния анализ, на пациентите в KEYNOTE-002, които имат положителни резултати за PD-L1 (експресия на PD-L1 при $\geq 1\%$ от туморните и свързаните с тумора имунни клетки) спрямо пациентите с отрицателни резултати за PD-L1. Експресията на PD-L1 е изследвана ретроспективно чрез имунохистохимичен анализ с 22C3 анти-PD-L1 антители. От пациентите, подлежащи на оценка за експресия на PD-L1 (79%), 69% (n=294) имат положителни резултати за PD-L1 и 31% (n=134) имат отрицателни резултати за PD-L1. Таблица 8 обобщава резултатите за ефикасност въз основа на експресията на PD-L1.

Таблица 8: Резултати за ефикасност въз основа на експресията на PD-L1 в KEYNOTE-002

Крайна точка	Пембролизумаб 2 mg/kg на всеки 3 седмици	Химиотерапия	Пембролизумаб 2 mg/kg на всеки 3 седмици	Химиотерапия
	Положителни резултати за PD-L1		Отрицателни резултати за PD-L1	
ПБП Коефициент на риск* (95% CI)	0,55 (0,40; 0,76)	---	0,81 (0,50; 1,31)	---
ОП Коефициент на риск* (95% CI)	0,90 (0,63; 1,28)	---	1,18 (0,70; 1,99)	---
ОСО %	25%	4%	10%	8%

* Коефициент на риск (пембролизумаб в сравнение с химиотерапия) въз основа на стратифицирания модел на Соx за пропорционалност на риска

Извършен е анализ на подгрупите пациенти, като част от окончателния анализ в KEYNOTE-006, като пациентите с положителни резултати за PD-L1 (n=671; 80%) са сравнени с пациентите, при които има отрицателни резултати за PD-L1 (n=150; 18%). От пациентите, подлежащи на оценка за експресия на PD-L1 (98%), 82% имат положителни резултати за PD-L1 и 18% имат отрицателни резултати за PD-L1. Таблица 9 обобщава резултатите за ефикасност въз основа на експресията на PD-L1.

Таблица 9: Резултати за ефикасност въз основа на експресията на PD-L1 в KEYNOTE-006

Крайна точка	Пембролизумаб 10 mg/kg на всеки 2 или 3 седмици (сборен)	Ипилимумаб	Пембролизумаб 10 mg/kg на всеки 2 или 3 седмици (сборен)	Ипилимумаб
	Положителни резултати за PD-L1		Отрицателни резултати за PD-L1	
ПБП Коефициент на риск* (95% CI)	0,53 (0,44; 0,65)	---	0,87 (0,58; 1,30)	---
ОП Коефициент на риск* (95% CI)	0,63 (0,50; 0,80)	---	0,76 (0,48; 1,19)	---
ОСО %	40%	14%	24%	13%

* Коефициент на риск (пембролизумаб в сравнение с ипилимумаб) въз основа на стратифицирания модел на Соx за пропорционалност на риска

Очен меланом

При 20 участници с очен меланом, включени в KEYNOTE-001, не е съобщен обективен отговор. Стабилно заболяване е съобщено при 6 пациенти.

НДКБД

KEYNOTE-024: Контролирано изпитване на нелекувани пациенти с НДКБД

Безопасността и ефикасността на пембролизумаб са изследвани в KEYNOTE-024, многоцентрово, контролирано проучване за лечение на нелекуван преди това метастатичен НДКБД. Пациентите имат PD-L1 експресия с $\geq 50\%$ пропорционален скор на тумора (TPS), въз основа на PD-L1 IHC 22C3 pharmDx™ Kit. Пациентите са рандомизирани (1:1) да получават доза от 200 mg пембролизумаб на всеки 3 седмици (n = 154) или платина-базирана химиотерапия, по избор на изследователя (n = 151; включително пеметрексед + карбоплатин, пеметрексед + цисплатин, гемцитабин + цисплатин, гемцитабин + карбоплатин или паклитаксел + карбоплатин. Пациенти с несквамозен недребноклетъчен карцином на белия дроб могат да получат пеметрексед като поддържаща терапия). Пациентите са лекувани с пембролизумаб до настъпване на неприемлива токсичност или прогресия на заболяването. Лечението може да продължи и след прогресия на заболяването, ако пациентът е клинично

стабилен и изследователят счита, че има клинична полза. Пациентите без прогресия на заболяването могат да бъдат лекувани до 24 месеца. От проучването са изключени пациенти с EGFR или ALK геномни туморни аберации; автоимунно заболяване, което изисква системна терапия в рамките на 2-годишно лечение; заболяване, което изисква имunosупресия; или които са получили повече от 30 Gy при торакално облъчване през последните 26 седмици. Оценка на туморния статус се извършва на всеки 9 седмици. Пациентите на химиотерапия, при които съгласно независимо потвърждение има прогресия на заболяването, могат да преминат към прием на пембролизумаб.

Сред 305 пациенти в KEYNOTE-024, характеристиките на изходното ниво включват: медиана на възрастта 65 години (54% са на възраст 65 години или повече); 61% са мъже; 82% са от бялата раса, 15% са азиатци; и 35% и 65% имат съответно функционален статус 0 и 1 по ECOG. Характеристиките на заболяването са сквамозен (18%) и несквамозен (82%) НДКБД; M1 (99%) и мозъчни метастази (9%).

Първичният показател за ефикасност е ПБП, съгласно оценка от заслепен независим централизиран преглед (blinded independent central review, BICR) с помощта на RECIST 1.1. Вторичните показатели за ефикасност са ОП и ОСО (съгласно оценка от BICR с помощта на RECIST 1.1). Таблица 10 обобщава ключовите показатели за ефикасност за цялата ИТТ популация.

Таблица 10: Резултати за ефикасност в KEYNOTE-024

Крайна точка	Пембролизумаб 200 mg на всеки 3 седмици n=154	Химиотерапия n=151
ПБП		
Брой (%) на пациентите, при които възниква събитие	73 (47%)	116 (77%)
Коефициент на риск* (95% CI)	0,50 (0,37, 0,68)	
p-стойност [†]	<0,001	
Медиана в месеци (95% CI)	10,3 (6,7, NA)	6,0 (4,2, 6,2)
ОП		
Брой (%) на пациентите, при които възниква събитие	44 (29%)	64 (42%)
Коефициент на риск* (95% CI)	0,60 (0,41, 0,89)	
p-стойност [†]	0,005	
Медиана в месеци (95% CI)	Не е достигната (NA, NA)	Не е достигната (9,4, NA)
Честота на обективен отговор		
ОСО % (95% CI)	45% (37,53)	28% (21,36)
Пълен отговор %	4%	1%
Частичен отговор %	41%	27%
Продължителност на отговора[‡]		
Медиана в месеци (диапазон)	Не е достигната (1,9+, 14,5+)	6,3 (2,1+, 12,6+)
% с продължителност \geq 6 месеца	88% [§]	59% [¶]

* Коефициент на риск (пембролизумаб в сравнение с химиотерапия) въз основа на стратифицирания модел на Соx за пропорционалност на риска

[†] Въз основа на стратифициран логаритмичен рангов тест

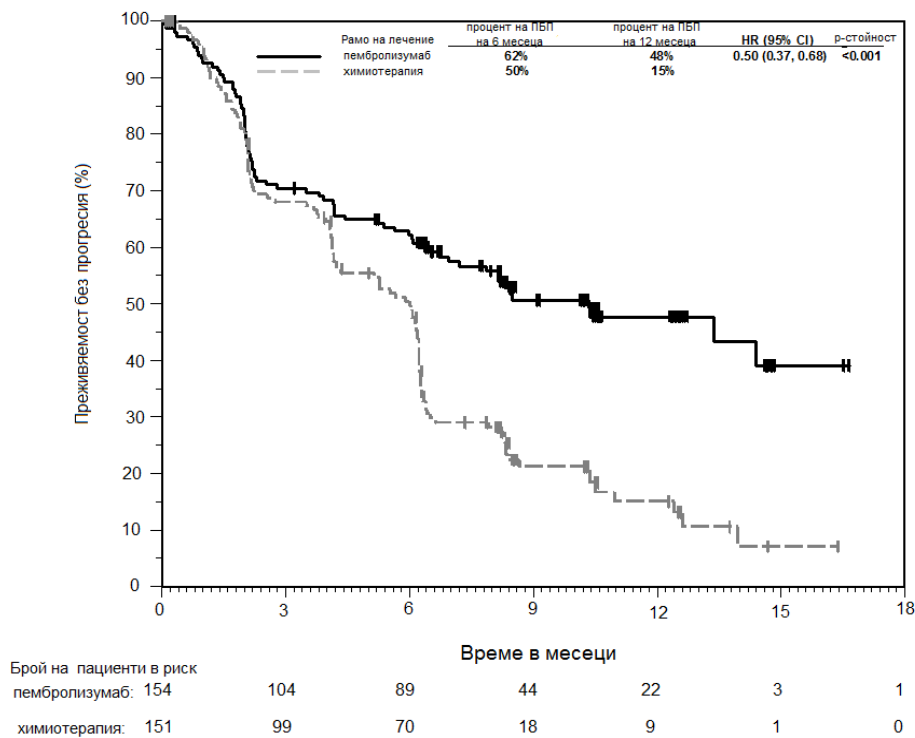
[‡] Въз основа на пациенти с най-добър общ отговор при потвърден пълен или частичен отговор

[§] Въз основа на оценките по Kaplan-Meier; включва 43 пациенти с отговор от 6 месеца или повече

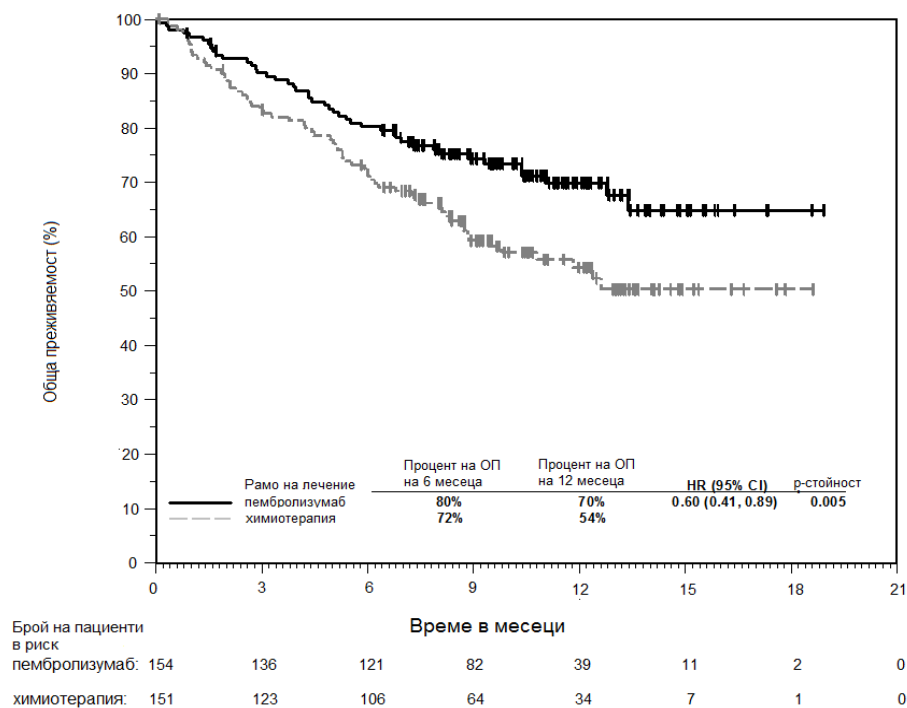
[¶] Въз основа на оценките по Kaplan-Meier; включва 16 пациенти с отговор от 6 месеца или повече

NA = не е налично

Фигура 4: Крива на Карпан-Меер за преживяемост без прогресия в отделните терапевтични рамена в KEYNOTE-024 (intent to treat популация)



Фигура 5: Крива на Карпан-Меер за обща преживяемост в отделните терапевтични рамена в KEYNOTE-024 (intent to treat популация)



При анализ на подгрупите при малък брой пациенти, които никога не са били пушачи, се наблюдава намалена полза от пембролизумаб по отношение на преживяемостта в сравнение с химиотерапия. Въпреки това, поради малкия брой пациенти не могат да се направят окончателни изводи от тези данни.

KEYNOTE-010: Контролирано изпитване на пациенти с НДКБД с предшестваща химиотерапия

Безопасността и ефикасността на пембролизумаб са изследвани в KEYNOTE-010, многоцентрово, отворено, контролирано проучване за лечение на авансирал НДКБД при пациенти с предшестващо лечение с платина-базирана химиотерапия. Пациентите имат PD-L1 експресия с $\geq 1\%$ TPS въз основа на PD-L1 IHC 22C3 pharmDx™ Kit. При пациенти с EGFR активираща мутация или ALK транслокация се наблюдава също прогресия на заболяването при одобрена терапия за тези мутации, преди да получат пембролизумаб. Пациентите са рандомизирани (1:1:1) за прием на пембролизумаб с доза 2 (n=344) или 10 mg/kg (n=346) на всеки 3 седмици, или доцетаксел с доза 75 mg/m² на всеки 3 седмици (n=343) до прогресия на заболяването или неприемлива токсичност. От проучването са изключени пациенти с автоимунно заболяване, заболяване, което изисква имunosупресия; или които са получили повече от 30 Gy при торакално облъчване през последните 26 седмици. Оценка на туморния статус се извършва на всеки 9 седмици.

Характеристиките на изходното ниво на тази популация включват: медиана на възрастта 63 години (42% са на възраст 65 години или повече); 61% са мъже; 72% са от бялата раса и 21% са азиатци, и 34% и 66% имат съответно Функционален Статус по ECOG 0 и 1.

Характеристиките на заболяването са сквамозен (21%) и несквамозен (70%) НДКБД; M1 (91%); стабилни мозъчни метастази (15%) и честотата на мутации е EGFR (8%) или ALK (1%).

Предшестващата терапия включва платина-базирана дублетна комбинация (100%); пациентите получават една (69%) или две, или повече (29%) терапевтични линии.

Първичните показатели за ефикасност са ОП и ПБП съгласно оценка от заслепен независим централизиран преглед (blinded independent central review, BICR) с помощта на RECIST 1.1. Вторичните показатели за ефикасност са ОСО и продължителност на отговора. Таблица 11 обобщава ключовите показатели за ефикасност за цялата популация (TPS $\geq 1\%$) и за подгрупа от пациенти с TPS $\geq 50\%$, а кривата на Kaplan-Meier за ОП (TPS $\geq 1\%$) е представена на Фигура 6.

Таблица 11: Отговор към пембролизумаб 2 или 10 mg/kg на всеки 3 седмици при пациенти с НДКБД с предшествашо лечение в KEYNOTE-010

Крайна точка	Пембролизумаб 2 mg/kg на всеки 3 седмици	Пембролизумаб 10 mg/kg на всеки 3 седмици	Доцетаксел 75 mg/m² на всеки 3 седмици
TPS ≥ 1%			
Брой на пациентите	344	346	343
ОП			
Брой (%) на пациентите, при които възниква събитие	172 (50%)	156 (45%)	193 (56%)
Коефициент на риск* (95% CI)	0,71 (0,58; 0,88)	0,61 (0,49; 0,75)	---
р-стойност [†]	< 0,001 [‡]	< 0,001 [‡]	---
Медиана в месеци (95% CI)	10,4 (9,4; 11,9)	12,7 (10,0; 17,3)	8,5 (7,5; 9,8)
ПБП[§]			
Брой (%) на пациентите, при които възниква събитие	266 (77%)	255 (74%)	257 (75%)
Коефициент на риск* (95% CI)	0,88 (0,73; 1,04)	0,79 (0,66; 0,94)	---
р-стойност [†]	0,068	0,005	---
Медиана в месеци (95% CI)	3,9 (3,1; 4,1)	4,0 (2,6; 4,3)	4,0 (3,1; 4,2)
Обща степен на отговор[§]			
ОСО % (95% CI)	18% (14; 23)	18% (15; 23)	9% (7; 13)
Продължителност на отговора^{§, #, P}			
Медиана в месеци (диапазон)	Не е достигната (0,7+; 20,1+)	Не е достигната (2,1+; 17,8+)	6,2 (1,4+; 8,8+)
% на продължаващ отговор	73%	72%	34%
TPS ≥ 50%			
Брой на пациентите	139	151	152
ОП			
Брой (%) на пациентите, при които възниква събитие	58 (42%)	60 (40%)	86 (57%)
Коефициент на риск* (95% CI)	0,54 (0,38; 0,77)	0,50 (0,36; 0,70)	---
р-стойност [†]	< 0,001 [‡]	< 0,001 [‡]	---
Медиана в месеци (95% CI)	14,9 (10,4; NA)	17,3 (11,8; NA)	8,2 (6,4; 10,7)
ПБП[§]			
Брой (%) на пациентите, при които възниква събитие	89 (64%)	97 (64%)	118 (78%)
Коефициент на риск* (95% CI)	0,58 (0,43; 0,77)	0,59 (0,45; 0,78)	---
р-стойност [†]	< 0,001 [‡]	< 0,001 [‡]	---
Медиана в месеци (95% CI)	5,2 (4,0; 6,5)	5,2 (4,1; 8,1)	4,1 (3,6; 4,3)
Обща степен на отговор[§]			
ОСО % [¶] (95% CI)	30% (23; 39)	29% (22; 37)	8% (4; 13)
Продължителност на отговора^{§, #, R}			
Медиана в месеци (диапазон)	Не е достигната (0,7+; 16,8+)	Не е достигната (2,1+; 17,8+)	8,1 (2,1+; 8,8+)
% на продължаващ отговор	76%	75%	33%

* Коефициент на риск (пембролизумаб в сравнение с доцетаксел) въз основа на стратифицирания модел на Соx за пропорционалност на риска

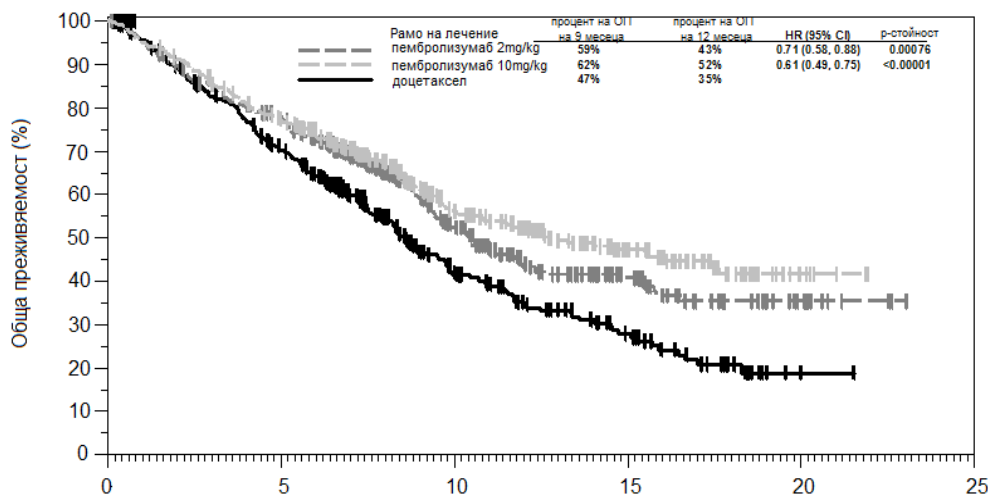
[†] Въз основа на стратифициран логаритмичен рангов тест

[‡] Статистически значим, въз основа на предварително определено α -ниво, коригирано за разновидност

[§] Оценен чрез заслепен независим централизиран преглед (blinded independent central review, BICR) с

- помощта на RECIST 1.1
- ¶ Всички отговори са частични отговори
 - # Въз основа на пациенти с най-добър общ отговор, като потвърден пълен или частичен отговор
 - ♣ Включва 30, 31 и 2 пациенти с продължаващи отговори по 6 месеца или повече, в терапевтичните рамена съответно с пембролизумаб 2 mg/kg, пембролизумаб 10 mg/kg и доцетаксел
 - ♣ Включва 22, 24 и 1 пациенти с продължаващи отговори по 6 месеца или повече, в терапевтичните рамена съответно с пембролизумаб 2 mg/kg, пембролизумаб 10 mg/kg и доцетаксел

Фигура 6: Крива на Kaplan-Meier за обща преживяемост в отделните терапевтични рамена в KEYNOTE-010 (пациенти с тумор с експресия на PD-L1, с пропорционален скор $\geq 1\%$, intent-to-treat популация)



Брой на пациенти в риск	Време в месеци					
	0	5	10	15	20	25
пембролизумаб 2mg/kg	344	259	115	49	12	0
пембролизумаб 10mg/kg	346	255	124	56	6	0
доцетаксел	343	212	79	33	1	0

Резултатите за ефикасност са сходни при 2 mg/kg и 10 mg/kg терапевтични рамена на пембролизумаб. Резултатите за ефикасност по отношение на ОП са последователни, независимо от възрастта на туморната биопсия (нови спрямо архивни) въз основа на междугрупово сравнение.

При анализи на подгрупи се наблюдава намалена полза по отношение на преживяемостта с пембролизумаб в сравнение с доцетаксел при пациенти, които никога не са били пушачи или пациенти с тумори, с EGFR активиращи мутации, които са получили най-малко платина-базирана химиотерапия и тирозинкиназен инхибитор. Въпреки това, поради малкия брой пациенти, окончателни изводи не могат да се направят от тези данни.

Ефикасността и безопасността на пембролизумаб при пациенти с тумори, които не експресират PD-L1, не са установени.

Класически Ходжкинов лимфом
KEYNOTE-087 и KEYNOTE-013: Отворени проучвания при пациенти с рецидивиращ или рефрактерен класически Ходжкинов лимфом (сHL)

Ефикасността на пембролизумаб е изследвана в KEYNOTE-087 и KEYNOTE-013, две многоцентрови, отворени проучвания за лечение на 241 пациенти с сHL. В тези проучвания са включени пациенти, при които ASCT е била неуспешна и не са се повлияли от лечението с BV, които не са отговорили на условията за ASCT, защото не са могли да постигнат пълна или частична ремисия след приложената спасителна химиотерапия и не са се повлияли от

лечението с BV, или при които ASCT е била неуспешна и не са получили BV. Пет участници в проучванията не са отговорили на условията за ASCT поради причини, различни от неповлияване от спасителната химиотерапия. И в двете проучвания са включени пациенти, независимо от експресията на PD-L1. Пациенти с активен, неинфекциозен пневмонит, алогенна трансплантация в рамките на последните 5 години (или > 5 години, но с GVHD), активно автоимунно заболяване или заболяване, което изисква имunosупресия, не са допуснати за участие в изпитванията. Пациентите получават пембролизумаб 200 mg на всеки 3 седмици (n = 210; KEYNOTE-087) или 10 mg/kg на всеки 2 седмици (n = 31; KEYNOTE-013) до неприемлива токсичност или документирана прогресия на заболяването.

Сред пациентите, участващи в KEYNOTE-087, характеристиките на изходно ниво са медиана на възрастта 35 години (9% на възраст 65 години или по-възрастни); 54% мъже; 88% от бялата раса; и 49% и 51% имат функционален статус по ECOG съответно 0 и 1. Медианата на броя на предходните линии на терапия, прилагани за лечение на сНЛ, е 4 (диапазон от 1 до 12). Осемдесет и един процента са рефрактерни на поне една предходна терапия, включително и 35%, които са били рефрактерни на лечение от първа линия. Шестдесет и един процента от пациентите са имали авто-SCT, 38% не са отговаряли на условията за трансплантация; 17% не са лекувани предходно с брентуксимаб ведотин; и 36% от пациентите са с предходна лъчева терапия. Подвидовете заболявания са 80% нодуларна склероза, 11% смесеноклетъчен, 4% с лимфоцитно преобладаване и 2% с лимфоцитно изчерпване.

Сред пациентите, участващи в KEYNOTE-013, характеристиките на изходно ниво са медиана на възрастта 32 години (7% на възраст 65 години или по-възрастни), 58% мъже, 94% от бялата раса; и 45% и 55% имат функционален статус по ECOG съответно 0 и 1. Медианата на броя на предходните линии на терапия, прилагани за лечение на сНЛ, е 5 (диапазон 2-15). Осемдесет и седем процента са рефрактерни на поне една предходна терапия, включително и 39%, които са били рефрактерни на лечение от първа линия. Седемдесет и четири процента от пациентите са имали авто-SCT, 26% не са отговаряли на условията за трансплантация и 42% от пациентите са с предходна лъчева терапия. Подвидовете заболявания са 97% нодуларна склероза и 3% смесеноклетъчен.

Основните показатели за ефикасност (OSO и CRR) са оценени от заслепен независим централен преглед в съответствие с ревизираните през 2007 критерии на Международната работна група (MPG). Вторичните показатели за ефикасност са продължителност на отговора, ПБП и ОП. Отговорът е оценен в KN087 и KN013 на всеки 12 и 8 седмици, съответно, като първото планирано оценяване след изходното ниво е на седмица 12. Резултатите за ефикасността са обобщени в Таблица 12.

Таблица 12: Резултати за ефикасността при KEYNOTE-087 и KEYNOTE-013

	KEYNOTE-087^a	KEYNOTE-013^b
Крайна точка	Пембролизумаб 200 mg на всеки 3 седмици n=210	Пембролизумаб 10 mg/kg на всеки 2 седмици n=31
Честота на обективен отговор^b		
ОСО % (95% CI)	69% (62,3; 75,2)	58% (39,1; 75,5)
Пълна ремисия	22%	19%
Частична ремисия	47%	39%
Продължителност на отговора^b		
Медиана в месеци (диапазон)	11,1 (0,0+; 11,1) ^f	Не е достигната (0,0+; 26,1+) ^d
% с продължителност ≥ 6 месеца	76% ^e	80% ^ж
% ^c продължителност ≥ 12 месеца	---	70% ^з
Време до отговор		
Медиана в месеци (диапазон)	2,8 (2,1; 8,8) ^г	2,8 (2,4; 8,6) ^д
ПБП^b		
Брой (%) на пациентите, при които възниква събитие	70 (33%)	18 (58%)
Медиана в месеци (95% CI)	11,3 (10,8; Не е достигната)	11,4 (4,9; 27,8)
Процент на ПБП на месец 6	72%	66%
Процент на ПБП на месец 9	62%	---
Процент на ПБП на месец 12	---	48%
ОП		
Брой (%) на пациентите, при които възниква събитие	4 (2%)	4 (13%)
Процент на ОП на месец 6	99,5%	100%
Процент на ОП на месец 12	97,6%	87,1%

^a Медиана на времето на проследяване от 10,1 месеца

^b Медиана на времето на проследяване от 28,7 месеца

^b Оценен от заслепен независим централен преглед в съответствие с ревизираните критерии от 2007 на Международната работна група (MRG) чрез ПЕТ КТ сканирания

^f Въз основа на отговорили пациенти (n=145) чрез независим преглед

^d Въз основа на отговорили пациенти (n=18) чрез независим преглед

^e Въз основа на анализ по Kaplan-Meier; включва 31 пациенти с отговор от 6 месеца или повече

^ж Въз основа на анализ по Kaplan-Meier; включва 9 пациенти с отговор от 6 месеца или повече

^з Въз основа на анализ по Kaplan-Meier; включва 7 пациенти с отговор от 12 месеца или повече

Безопасност и ефикасност при пациенти в старческа възраст

Общо 20 пациенти с cHL ≥ 65 години са лекувани с пембролизумаб в проучванията KEYNOTE-087 и KEYNOTE-013. Данните от тези пациенти са твърде ограничени, за да се направи заключение за безопасността и ефикасността при тази популация.

Уротелиален карцином

KEYNOTE-045: Контролирано изпитване при пациенти с уротелиален карцином, които са получили предходна платина-базирана химиотерапия

Безопасността и ефикасността на пембролизумаб са оценени в KEYNOTE-045, многоцентрово, рандомизирано (1:1), контролирано проучване за лечение на локално авансирал или метастатичен уротелиален карцином при пациенти с прогресия на заболяването по време на или след платина-базирана химиотерапия. Пациентите трябва да са получили платина-базирана схема от първа линия, за локално авансирало/метастатично заболяване или като неoadювантно/адювантно лечение, с рецидив/прогресия ≤12 месеца след завършване на терапията. Пациентите са рандомизирани (1:1), за прием на KEYTRUDA 200 mg на всеки

3 седмици (n=270) или, по избор на изследователя, за някоя от следните химиотерапевтични схеми, прилагани интравенозно на всеки 3 седмици (n=272): паклитаксел 175 mg/m² (n = 84), доцетаксел 75 mg/m² (n=84) или винфлунин 320 mg/m² (n=87). Пациентите са лекувани с пембролизумаб до неприемлива токсичност или прогресия на заболяването. Лечението може да продължи и след прогресия, ако пациентът е клинично стабилен и изследователят счита, че той получава клинична полза. Пациентите без прогресия на заболяването могат да бъдат лекувани до 24 месеца. От проучването са изключени пациенти с автоимунно заболяване, заболяване, което изисква имunosупресия, и пациенти с повече от 2 предходни линии на системна химиотерапия за метастатичен уротелиален карцином. Пациентите с функционален статус 2 по ECOG трябва да имат хемоглобин ≥ 10 g/dl, не трябва да имат чернодробни метастази и трябва да са получили последната доза от последно приложената химиотерапевтична схема ≥ 3 месеца преди включването. Оценката на туморния статус се извършва 9 седмици след първата доза, след това на всеки 6 седмици през първата година, и на всеки 12 седмици след това.

Сред 542 рандомизирани пациенти в KEYNOTE-045, характеристиките на изходно ниво са: медиана на възрастта 66 години (диапазон: 26 до 88), 58% на възраст 65 или повече години; 74% мъже; 72% от бялата раса и 23% от азиатски произход; 56% с функционален статус по ECOG 1 и 1% функционален статус по ECOG 2; и 96% M1 заболяване, и 4% M0 заболяване. Осемдесет и седем процента от пациентите са имали висцерални метастази, включително 34% с чернодробни метастази. Осемдесет и шест процента са имали първичен тумор в долния тракт, а 14% са с първичен тумор в горния тракт. Петнадесет процента от пациентите са имали прогресия на заболяването след предходна платина-базирана неоадювантна или адювантна химиотерапия. Двадесет и един процента са получили 2 предшествващи системни схеми в условията на метастази. Седемдесет и шест процента от пациентите са получили преди това цисплатин, 23% са получили преди това карбоплатин и 1% са лекувани с други платина-базирани схеми.

Първичните резултати за ефикасност са ОП и ПБП, оценени чрез BICR, използвайки RECIST v1.1. Измерителите на вторичните резултати за ефикасност са ОСО (оценени чрез BICR с използване на RECIST v1.1) и продължителност на отговора. Таблица 13 обобщава ключовите показатели за ефикасност на ГТТ популацията. Кривата на Kaplan-Meier за ОП е изобразена на Фигура 7. Проучването демонстрира статистически значимо подобрене на ОП и ОСО при пациенти, рандомизирани на пембролизумаб, в сравнение с химиотерапията. Липсва статистически значима разлика между пембролизумаб и химиотерапията по отношение на ПБП.

Таблица 13: Отговор към пембролизумаб 200 mg на всеки 3 седмици при пациенти с уротелиален карцином, с предшестваща химиотерапия в KEYNOTE-045

Крайна точка	Пембролизумаб 200 mg на всеки 3 седмици n=270	Химиотерапия n=272
ОП		
Брой (%) пациенти със събитие	155 (57%)	179 (66%)
Коефициент на риск* (95% CI)	0,73 (0,59; 0,91)	
p-стойност [†]	0,002	
Медиана в месеци (95% CI)	10,3 (8,0; 11,8)	7,4 (6,1; 8,3)
ПБП[‡]		
Брой (%) пациенти със събитие	218 (81%)	219 (81%)
Коефициент на риск * (95% CI)	0,98 (0,81; 1,19)	
p-стойност [†]	0,416	
Медиана в месеци (95% CI)	2,1 (2,0; 2,2)	3,3 (2,3; 3,5)
Честота на обективен отговор[‡]		
ОСО % (95% CI)	21% (16; 27)	11% (8; 16)
p-стойност [§]	0,001	
Пълен отговор	7%	3%
Частичен отговор	14%	8%
Стабилно заболяване	17%	34%
Продължителност на отговор^{‡,¶}		
Медиана в месеци (диапазон)	Не е достигната (1,6+; 15,6+)	4,3 (1,4+; 15,4+)
Брой пациенти (% [#]) с продължителност ≥6 месеца	41 (78%)	7 (40%)
Брой пациенти (% [#]) с продължителност ≥12 месеца	14 (68%)	3 (35%)

* Коефициент на риск (пембролизумаб в сравнение с химиотерапия), въз основа на стратифицирания модел на Cox за пропорционалност на риска

[†] Въз основа на стратифициран логаритмичен рангов тест

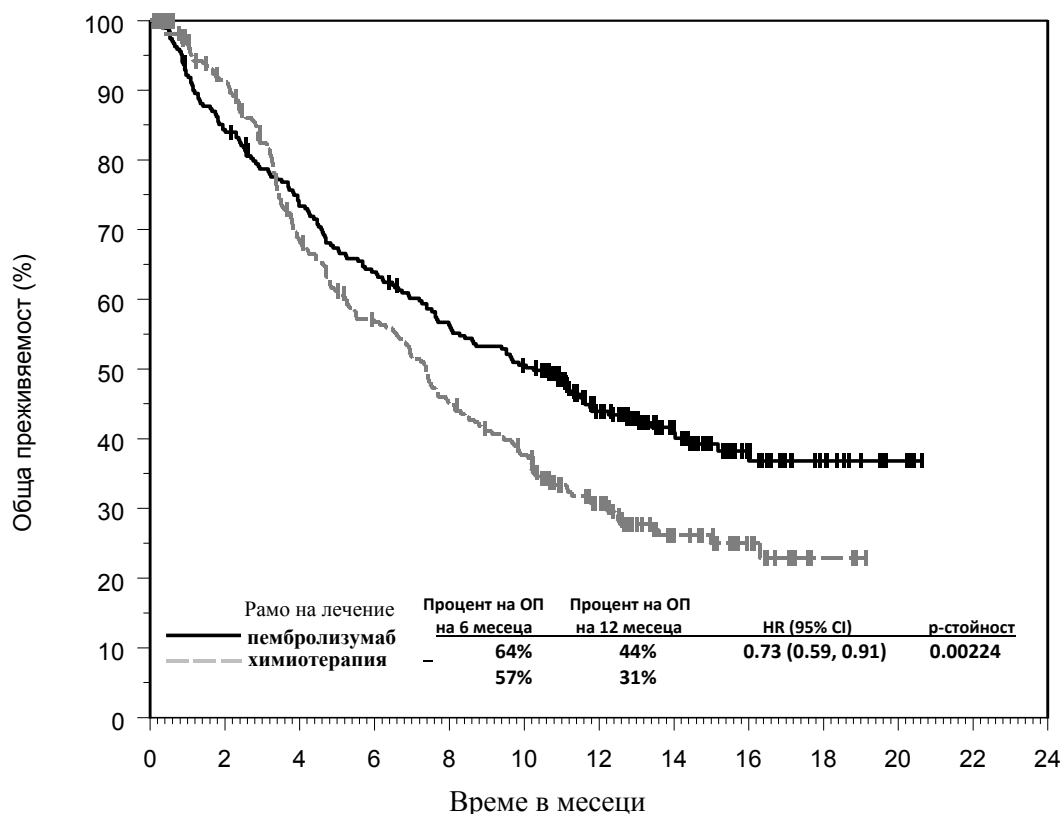
[‡] Оценен чрез BICR с помощта на RECIST 1.1

[§] Въз основа на метода на Miettinen и Nurminen

[¶] Въз основа на пациенти с най-добър общ отговор при потвърден пълен или частичен отговор

[#] Въз основа на оценката на Kaplan-Meier

Фигура 7: Крива на Карпан-Меиер за обща преживяемост в отделните терапевтични рамена в KEYNOTE-045 (intent to treat популация)



Брой на пациенти в риск	0	2	4	6	8	10	12	14	16	18	20	22	24
пембролизумаб:	270	226	194	169	147	131	87	54	27	13	4	0	0
химиотерапия:	272	232	171	138	109	89	55	27	14	3	0	0	0

Извършен е анализ в KEYNOTE-045 при пациенти, при които за PD L1 е наблюдаван Комбиниран положителен скор (Combined Positive Score, CPS) <10% [пембролизумаб: n=186 (69%) спрямо химиотерапия: n=176 (65%)] или ≥10% [пембролизумаб: n = 74 (27%) спрямо химиотерапия: n=90 (33%)] в рамото на лечение с пембролизумаб и в рамото на лечение с химиотерапия (вж. Таблица 14).

Таблица 14: ОП въз основа на експресията на PD-L1

PD-L1 експресия	Пембролизумаб	Химиотерапия	Коефициент на риск* (95% CI)
	ОП въз основа на експресията на PD-L1		
	Брой събития (брой пациенти)		
<10%	106 (186)	116 (176)	0,80 (0,61; 1,05)
≥10%	44 (74)	60 (90)	0,57 (0,37; 0,88)

* Коефициент на риска (пембролизумаб в сравнение с химиотерапия), въз основа на стратифицирания модел на Cox за пропорционалност на риска

Съобщаваните от пациентите резултати (Patient-reported outcomes, PROs) са оценени с помощта на EORTC QLQ-C30. Удължено време до влошаване по EORTC QLQ-C30 общ здравен статус/QoL е наблюдавано при пациенти, лекувани с пембролизумаб в сравнение с химиотерапия по избор на изследователя (HR 0,70, 95% CI 0,55-0,90). За 15 седмици на проследяване, пациентите, лекувани с пембролизумаб, имат стабилен общ здравен статус/QoL, докато тези, лекувани с химиотерапия, избрана от изследователя, имат спад в общия здравен

статус/QoL. Тези резултати трябва да бъдат интерпретирани в контекста на плана на отвореното проучване и следователно да се разглеждат внимателно.

KEYNOTE-052: Отворено изпитване при пациенти с уротелиален карцином, които не отговарят на условията за цисплатин-базирана химиотерапия

Безопасността и ефикасността на пембролизумаб са изследвани в KEYNOTE-052, многоцентрово, отворено проучване за лечение на локално авансирал или метастатичен уротелиален карцином при пациенти, които не отговарят на условията за цисплатин-базирана химиотерапия. Пациентите получават пембролизумаб с доза 200 mg на всеки 3 седмици до неприемлива токсичност или прогресия на заболяването. Лечението може да продължи и след прогресията, ако пациентът е клинично стабилен и изследователят счита, че при него има клинична полза. Пациентите без прогресия на заболяването могат да бъдат лекувани до 24 месеца. Проучването изключва пациенти с автоимунно заболяване или заболяване, което изисква имunosупресия. Оценката на туморния статус се извършва 9 седмици след първата доза, след това на всеки 6 седмици през първата година, и на всеки 12 седмици след това.

Сред 370 пациенти с уротелиален карцином, които не отговарят на условията за цисплатин-базирана химиотерапия, изходните характеристики са: медиана на възрастта 74 години (82% на възраст 65 или повече години); 77% мъже; и 89% от бялата раса и 7% от азиатски произход. Осемдесет и седем процента са имали M1 заболяване, а 13% са имали M0 заболяване. Осемдесет и пет процента от пациентите имат висцерални метастази, включително 21% с чернодробни метастази. Причините за несъответствие с условията за цисплатин включват: креатининов клирънс на изходно ниво <60 ml/min (50%), функционален статус по ECOG 2 (32%), функционален статус по ECOG 2 и креатининов клирънс на изходно ниво <60 ml/min (9%) и други (сърдечна недостатъчност клас III, периферна невропатия степен 2 или по-голяма и загуба на слуха степен 2 или по-голяма, 9%). Деветдесет процента от пациентите не са лекувани преди това, а 10% са получавали предходна адювантна или неoadювантна платина-базирана химиотерапия. Осемдесет и един процента имат първичен тумор в долния тракт, а 19% от пациентите имат първичен тумор в горния тракт.

Първичният измерител на резултата за ефикасност е OCO, оценен чрез BICR, използвайки RECIST 1.1. Вторичните измерители на резултата за ефикасност са продължителност на отговора, ПБП и ОП. Таблица 15 обобщава ключовите измерители за ефикасност за популацията в проучването, въз основа на медианата на времето на проследяване 9,5 месеца за всички пациенти.

Таблица 15: Отговор към пембролизумаб 200 mg на всеки 3 седмици при пациенти с уротелиален карцином, които не отговарят на условията за цисплатин-базирана химиотерапия в KEYNOTE-052

Крайна точка	n=370
Честота на обективен отговор*	
ОСО % (95% CI)	29% (25; 34)
Степен на контрол на заболяването [†]	47%
Пълен отговор	7%
Частичен отговор	22%
Стабилно заболяване	18%
Продължителност на отговора	
Медиана в месеци (диапазон)	Не е достигнат (1,4+; 19,6+)
% с продължителност ≥ 6 месеца	82% [‡]
Време до отговор	
Медиана в месеци (диапазон)	2,1 (1,3; 9,0)
ПБП*	
Медиана в месеци (95% CI)	2,3 (2,1; 3,4)
Процент на ПБП на месец 6	34%
ОП*	
Медиана в месеци (95% CI)	11,0 (10,0; 13,6)
Процент на ОП на месец 6	67%

* Оценена чрез BICR с помощта на RECIST 1.1

[†] Въз основа на най-добрия отговор на стабилно заболяване или по-добре

[‡] Въз основа на оценките на Kaplan-Meier; включва 77 пациенти с отговор от 6 месеца или повече

Анализ е извършен в KEYNOTE-052 при пациенти с PD-L1 CPS <10% (n = 251; 68%) или ≥10% (n = 110; 30%) (вж. Таблица 16).

Таблица 16: ОСО според PD-L1 експресия

PD-L1 експресия	ОСО % според PD-L1 експресия* (95% CI)
	Пембролизумаб
<10%	21 (16,2; 26,7)
≥10%	47 (37,7; 57,0)

* BICR-RECIST 1.1

Педиатрична популация

Европейската агенция по лекарствата отлага задължението за предоставяне на резултатите от проучванията с пембролизумаб в една или повече подгрупи на педиатричната популация при лечение на всички заболявания, включени в категорията на злокачествените неоплазми (с изключение на заболявания на нервната система, хемопоеичната и лимфоидната тъкан) (вж. точка 4.2 за информация относно употреба в педиатрията).

5.2 Фармакокинетични свойства

Фармакокинетиката на пембролизумаб е проучена при 2 993 пациенти с метастатичен или неоперабилен меланом НДКБД или карцином, които приемат дози в диапазона от 1 до 10 mg/kg на всеки 2 или 3 седмици.

Абсорбция

Дозата пембролизумаб се прилага по интравенозен път и поради това има незабавна и пълна бионаличност.

Разпределение

В съответствие с ограниченото извънсъдово разпределение, обемът на разпределение на пембролизумаб в стационарно състояние е малък (~7,5 l; CV: 20%). Както се очаква за антителата, пембролизумаб не се свързва по специфичен начин с плазмените протеини.

Биотрансформация

Пембролизумаб се катаболизира по неспецифични пътища. Метаболизмът не играе роля при неговия клирънс.

Елиминиране

Системният клирънс на пембролизумаб е ~0,2 l/ден (CV: 37%) и крайният полуживот ($t_{1/2}$) е ~25 дни (CV: 38%).

Линейност/нелинейност

Експозицията на пембролизумаб, изразена чрез пиковата концентрация (C_{max}) или площта под кривата на концентрация/време (AUC), нараства пропорционално на дозата в рамките на дозовия диапазон, при които има ефикасност. Установено е, че при многократно прилагане клирънсът на пембролизумаб не зависи от времето, а системното кумулиране е приблизително 2,1 пъти по-високо при приложение на всеки 3 седмици. Концентрации, близки до тези в стационарно състояние на пембролизумаб, се постигат след 18 седмици. Медианата на най-ниските концентрации в стационарно състояние (C_{min}) на седмица 18 е приблизително 21 $\mu\text{g/ml}$ при доза 2 mg/kg на всеки 3 седмици и 28 $\mu\text{g/ml}$ при доза 200 mg на всеки 3 седмици. Медианата на площта под кривата концентрация-време в стационарно състояние в продължение на 3 седмици ($AUC_{0-3 \text{ седмици}}$) е 658 $\mu\text{g}\cdot\text{ден/ml}$ при доза 2 mg/kg на всеки 3 седмици и 876 $\mu\text{g}\cdot\text{ден/ml}$ при доза 200 mg на всеки 3 седмици.

След прилагане на пембролизумаб в доза 200 mg на всеки 3 седмици при пациенти с сНЛ, наблюдаваната медиана на C_{min} в стационарно състояние е до 40% по-висока от тази при други видове тумори, лекувани със същата доза. Въпреки това, диапазонът на най-ниските концентрации е подобен. Няма значими разлики в медианата на C_{max} между сНЛ и други видове тумори. Въз основа на наличните данни за безопасност при сНЛ и други видове тумори, тези разлики не са клинично значими.

Специални популации

Ефектите на различните ковариати върху фармакокинетиката на пембролизумаб са оценени в популационни фармакокинетични анализи. Следните фактори нямат клинично значим ефект върху клирънса на пембролизумаб: възраст (диапазон 15 - 94 години), пол, раса, бъбречно увреждане в лека или умерена степен, чернодробно увреждане в лека степен и туморно натоварване. Връзката между телесното тегло и клирънса подкрепя прилагането както на фиксирана доза, така и дозиране на база телесно тегло, осигуряващи подходящ и сходен контрол на експозицията.

Бъбречно увреждане

Ефектът на бъбречното увреждане върху клирънса на пембролизумаб е оценен чрез популационни фармакокинетични анализи при пациенти с бъбречно увреждане в лека или умерена степен в сравнение с пациенти с нормални бъбречни функции. Не са установени клинично значими разлики в клирънса на пембролизумаб между пациенти с бъбречно увреждане в лека или умерена степен и пациенти с нормални бъбречни функции. Пембролизумаб не е проучен при пациенти с бъбречно увреждане в тежка степен.

Чернодробно увреждане

Ефектът на чернодробното увреждане върху клирънса на пембролизумаб е оценен чрез популационни фармакокинетични анализи при пациенти с чернодробно увреждане в лека

степен (определено по критериите за чернодробна дисфункция на Националния онкологичен институт на САЩ) в сравнение с пациенти с нормална чернодробна функция. Не са установени клинично значими разлики в клирънса на пембролизумаб между пациенти с чернодробно увреждане в лека степен и пациенти с нормална чернодробна функция. Пембролизумаб не е проучен при пациенти с чернодробно увреждане в умерена или тежка степен (вж. точка 4.2).

5.3 Предклинични данни за безопасност

Безопасността на пембролизумаб е оценена в 1-месечно проучване и 6-месечно проучване за токсичност при многократно прилагане при дългоопашати макаци, на които интравенозно са прилагани дози от 6, 40 или 200 mg/kg веднъж седмично в 1-месечното проучване и веднъж на всеки две седмици в 6-месечното проучване, последвано от 4-месечен период без лечение. Не са наблюдавани находки с токсикологично значение, като в двете проучвания нивото, при което не се наблюдават нежелани реакции (NOAEL), е ≥ 200 mg/kg, което е 19 пъти експозицията при хора в най-високата клинично изследвана доза (10 mg/kg).

Не са провеждани репродуктивни проучвания при животни с пембролизумаб. Смята се, че PD-1/PD-L1 пътят участва в поддържане на поносимостта към фетуса по време на бременността. В модели на бременност при мишки е доказано, че блокирането на PD-L1 сигнализацията нарушава поносимостта към фетуса и води до увеличаване на случаите на загуба на фетуса.

Не са провеждани проучвания за фертилитета при животни с пембролизумаб. В 1-месечно и 6-месечно токсикологично проучване с многократно прилагане при маймуни не се забелязват ефекти в мъжките и женски репродуктивни органи. Много от животните в тези проучвания обаче не са полово зрели.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

L-хистидин
L-хистидин хидрохлорид монохидрат
Захароза
Полисорбат 80

6.2 Несъвместимости

При липса на проучвания за несъвместимости, този лекарствен продукт не трябва да се смесва с други лекарствени продукти, с изключение на посочените в точка 6.6.

6.3 Срок на годност

Неотворен флакон

3 години

След приготвяне

От микробиологична гледна точка, приготвеният или разреден разтвор трябва незабавно да се използва. Приготвеният или разреден разтвор не трябва да се замразява. Ако разтворът не се използва незабавно, доказана е химична и физична стабилност при употреба на KEYTRUDA за 24 часа при температура от 2°C до 8°C. Това общо 24-часово задържане от приготвянето може да включва съхранение до 6 часа при стайна температура (равна на или по-ниска от 25°C). При съхранение в хладилник флаконите и/или интравенозните сакове трябва да се оставят да достигнат стайна температура преди употреба.

6.4 Специални условия на съхранение

Да се съхранява в хладилник (2°C-8°C).

За условията на съхранение след приготвяне или разреждане на лекарствения продукт вижте точка 6.3.

6.5 Вид и съдържание на опаковката

Флакон 15 ml от стъкло тип I, със сива бромобутилова запушалка и алуминиева обкатка с отчупващо се капаче с цвят на авокадо, съдържаща 50 mg пембролизумаб.

Всяка опаковка съдържа един флакон.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа

Приготвяне и приложение

- Преди разтваряне флаконът с лиофилизиран прах може да се извади от хладилника (при температура 25°C или по-ниска) за не повече от 24 часа.
- По асептичен начин добавете 2,3 ml вода за инжекции, за да получите 25 mg/ml (рН 5.2-5.8) разтвор на KEYTRUDA. Всеки флакон съдържа излишък от 10 mg (0,4 ml), за да се осигури необходимото количество от 50 mg KEYTRUDA на флакон. След разтваряне 1 ml концентрат съдържа 25 mg пембролизумаб.
- За да се избегне образуването на пяна, добавяйте водата по стените на флакона, а не директно върху лиофилизирания прах.
- Бавно завъртете флакона, за да позволите на лиофилизирания прах да се разтвори. Оставете за не повече от 5 минути, за да изчезнат мехурчетата. Не разклащайте флакона.
- Лекарствените продукти за парентерално приложение трябва да се проверяват визуално за наличие на частици и промяна в цвета преди приложение. Приготвеният KEYTRUDA е бистър до слабо опалесциращ, безцветен до бледожълт разтвор. Ако се наблюдават видими частици, изхвърлете флакона.
- Изтеглете необходимия обем до 2 ml (50 mg) от KEYTRUDA и прехвърлете в интравенозен сак, съдържащ натриев хлорид 9 mg/ml (0,9%) или глюкоза 50 mg/ml (5%), за да подготвите разреден разтвор с крайна концентрация от 1 до 10 mg/ml. Смесете разредения разтвор чрез внимателно обръщане.
- От микробиологична гледна точка приготвеният или разреден разтвор трябва незабавно да се използва. Приготвеният или разреден разтвор не трябва да се замразява. Ако разтворът не се използва незабавно, доказана е химична и физична стабилност при употреба на KEYTRUDA за 24 часа при температура от 2°C до 8°C. Това общо 24-часово задържане от приготвянето може да включва съхранение до 6 часа при стайна температура (равна на или по-ниска от 25°C). При съхранение в хладилник, флаконите и/или интравенозните сакове трябва да се оставят да достигнат стайна температура преди употреба. Приложете инфузионния разтвор по интравенозен път в продължение на 30 минути, като използвате стерилен, апирогенен вграден или допълнителен филтър с ниско протеинно свързване 0,2 до 5 µm.
- Не прилагайте едновременно други лекарствени продукти през същата инфузионна линия.
- KEYTRUDA е само за еднократна употреба. Изхвърлете използваната част, оставаща във флакона.

Неизползваният лекарствен продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Merck Sharp & Dohme Limited
Hertford Road
Hoddesdon
Hertfordshire EN11 9BU
Обединено кралство

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/15/1024/001

9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Дата на първо разрешаване: 17 юли 2015 г.

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

Подробна информация за този лекарствен продукт е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <http://www.ema.europa.eu>.

▼ Този лекарствен продукт подлежи на допълнително наблюдение. Това ще позволи бързото установяване на нова информация относно безопасността. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция. За начина на съобщаване на нежелани реакции вижте точка 4.8.

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

KEYTRUDA 25 mg/ml концентрат за инфузионен разтвор

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Един флакон с 4 ml концентрат съдържа 100 mg пембролизумаб (pembrolizumab).
Всеки ml концентрат съдържа 25 mg пембролизумаб.

Пембролизумаб е хуманизирано моноклонално, анти-програмирана клетъчна смърт-1 (PD-1), антитяло (IgG4/капа изотип със стабилизираща промяна в секвенциите в Fc региона), произведено в клетки от яйчник на китайски хамстер по рекомбинантна ДНК технология.

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Концентрат за инфузионен разтвор

Бистър до слабо опалесциращ, безцветен до бледожълт разтвор, pH 5.2 – 5.8

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

KEYTRUDA като монотерапия е показан за лечение на авансирал (неоперабилен или метастатичен) меланом при възрастни.

KEYTRUDA като монотерапия е показан за лечение от първа линия на метастатичен недребноклетъчен карцином на белия дроб (НДКБД) при възрастни, чиито тумори експресират PD-L1 с $\geq 50\%$ пропорционален скор на тумора (tumour proportion score, TPS), без EGFR или ALK положителни туморни мутации.

KEYTRUDA като монотерапия е показан за лечение на локално авансирал или метастатичен НДКБД при възрастни, чиито тумори експресират PD-L1 с $\geq 1\%$ TPS, и на които е приложена поне една предходна химиотерапевтична схема. Пациенти с EGFR или ALK положителни туморни мутации трябва също да са получили таргетна терапия, преди лечение с KEYTRUDA.

KEYTRUDA като монотерапия е показан за лечение на възрастни пациенти с рецидивиращ или рефрактерен класически Ходжкинов лимфом (сНЛ), при които автоложната трансплантация на стволови клетки (ASCT) и лечението с брентуксимаб ведотин (BV) са неуспешни или които не отговарят на условията за трансплантация и не са се повлияли от лечението с BV.

KEYTRUDA като монотерапия е показан за лечение на локално авансирал или метастатичен уротелиален карцином при възрастни, на които е приложена предходна платина-базирана химиотерапия (вж. точка 5.1).

KEYTRUDA като монотерапия е показан за лечение на локално авансирал или метастатичен уротелиален карцином при възрастни, които не отговарят на условията за цисплатин-базирана химиотерапия.

4.2 Дозировка и начин на приложение

Терапията трябва да се започне и наблюдава от лекари, специализирани в лечението на ракови заболявания.

Изследване за PD-L1 при пациенти с НДКБД

Пациенти с НДКБД трябва да бъдат избрани за лечение въз основа на експресията на PD-L1 от тумора, потвърдена чрез валидиран тест (вж. точка 5.1).

Дозировка

KEYTRUDA трябва да се прилага като интравенозна инфузия в продължение на 30 минути на всеки 3 седмици.

Препоръчителната доза KEYTRUDA е:

- 200 mg при НДКБД, без предшестваща химиотерапия, сНЛ или при уротелиален карцином.
- 2 mg/kg при НДКБД, с предшестваща химиотерапия, или при меланом.

Пациентите трябва да бъдат лекувани с KEYTRUDA до прогресия на заболяването или до неприемлива токсичност. Наблюдавани са атипични отговори (т.е. първоначално преходно увеличение на размера на тумора или малки нови лезии в рамките на първите няколко месеца, последвани от свиване на тумора). При клинично стабилни пациенти с първоначални данни за прогресия на заболяването е препоръчително лечението да продължи, докато прогресията на заболяването не се потвърди.

Отлагане на дозата или прекратяване на приема (вж. също точка 4.4)

Таблица 1: Препоръчителни промени в лечението с KEYTRUDA

Имуносвързани нежелани реакции	Тежест	Промяна в лечението
Пневмонит	Степен 2	Отлагане, докато нежеланите реакции отшумят до степен 0-1*
	Степен 3 или 4, или рецидивиращ степен 2	Трайно прекратяване
Колит	Степен 2 или 3	Отлагане, докато нежеланите реакции отшумят до степен 0-1*
	Степен 4 или рецидивиращ степен 3	Трайно прекратяване
Нефрит	Степен 2 с креатинин > 1,5 до ≤ 3 пъти горната граница на нормата (ГН)	Отлагане, докато нежеланите реакции отшумят до степен 0-1*
	Степен ≥ 3, с креатинин > 3 пъти ГН	Трайно прекратяване

Ендокринопатии	Симптоматичен хипофизит Диабет тип 1, свързан с хипогликемия степен > 3 (глюкоза > 250 mg/dl или > 13,9 mmol/l) или свързан с кетоацидоза Хипертиреоидизъм степен ≥ 3	Отлагане, докато нежеланите реакции отшумят до степен 0-1* При пациенти с ендокринопатия степен 3 или степен 4, която се подобрява до степен 2 или по-ниска степен и се контролира с хормоно-заместителна терапия, ако е показано, лечението с пембролизумаб може да продължи, ако е необходимо, след плавно намаляване на дозата кортикостероид. В противен случай лечението трябва да се прекрати. Хипотиреоидизмът може да се контролира чрез заместителна терапия, без прекъсване на лечението.
Хепатит	Степен 2 с аспартат аминотрансфераза (АСАТ) или аланин аминотрансфераза (АЛАТ) > 3 до 5 пъти ГГН или общ билирубин > 1,5 до 3 пъти ГГН	Отлагане, докато нежеланите реакции отшумят до степен 0-1*
	Степен ≥ 3 с АСАТ или АЛАТ > 5 пъти ГГН или общ билирубин > 3 пъти ГГН	Трайно прекратяване
	При метастази в черния дроб, с повишени АСАТ или АЛАТ степен 2 на изходно ниво, хепатит с повишаване на АСАТ или АЛАТ $\geq 50\%$ и продължителност ≥ 1 седмица	Трайно прекратяване
Кожни реакции	Степен 3 или при съмнение за синдром на Stevens-Johnson (SJS) или токсична епидермална некролиза (toxic epidermal necrolysis, TEN)	Отлагане, докато нежеланите реакции отшумят до степен 0-1*
	Степен 4 или потвърдени SJS или TEN	Трайно прекратяване
Други имуносвързани нежелани реакции	Въз основа на тежестта и вида на реакцията (степен 2 или степен 3)	Отлагане, докато нежеланите реакции отшумят до степен 0-1*
	Миокардит степен 3 или 4	Трайно прекратяване
	Степен 4 или рецидивиращи степен 3	Трайно прекратяване
Реакции, свързани с инфузията	Степен 3 или 4	Трайно прекратяване

Забележка: степените на токсичност са в съответствие с критериите за обща терминология на нежеланите реакции на Националния онкологичен институт, версия 4,0 (National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events, Version 4.0) (NCI-CTCAE v.4).

* Ако свързаната с лечението токсичност не отшуми до степен 0-1, в рамките на 12 седмици след последната доза KEYTRUDA, или ако дозата на кортикостероида не може да бъде намалена до ≤ 10 mg преднизон или негов еквивалент на ден в рамките на 12 седмици, KEYTRUDA трябва да бъде трайно прекратен.

Безопасността при възобновяване на терапията с пембролизумаб при пациенти, които са получили преди това имуносвързан миокардит, не е установена.

KEYTRUDA трябва трайно да се прекрати при нежелани реакции степен 4 или рецидивиращи нежелани реакции степен 3, освен ако не е посочено друго в Таблица 1.

При хематологична токсичност степен 4, само при пациенти с сНЛ, приложението на KEYTRUDA трябва да се отложи, докато нежеланите реакции отшумят до степен 0-1.

На пациентите, лекувани с KEYTRUDA, трябва да бъде предоставена Сигналната карта на пациента и да бъдат информирани за рисковете от лечението с KEYTRUDA (вж. също листовка за пациента).

Специални популации

Старческа възраст

Не се съобщава за големи различия по отношение на безопасност и ефикасност между пациенти в старческа възраст (≥ 65 години) и по-младите пациенти (< 65 години). Не е необходимо да се коригира дозата при тази популация.

Данните от пациенти ≥ 65 години са твърде ограничени, за да се направят изводи за сНЛ популацията (вж. точка 5.1).

Бъбречно увреждане

Не е необходимо да се коригира дозата при пациенти с бъбречно увреждане в лека или умерена степен. KEYTRUDA не е проучван при пациенти с бъбречно увреждане в тежка степен (вж. точки 4.4 и 5.2).

Чернодробно увреждане

Не е необходимо да се коригира дозата при пациенти с чернодробно увреждане в лека степен. KEYTRUDA не е проучван при пациенти с чернодробно увреждане в умерена или тежка степен (вж. точки 4.4 и 5.2).

Очен меланом

Данните за безопасността и ефикасността на KEYTRUDA при пациенти с очен меланом са ограничени (вж. точка 5.1).

Скор за функционален статус ≥ 2 по скалата на Източна кооперативна онкологична група (Eastern Cooperative Oncology Group, ECOG)

Пациенти със скор за функционален статус ≥ 2 са изключени от клиничните изпитвания за меланом, НДКБД и сНЛ (вж. точки 4.4 и 5.1).

Педиатрична популация

Безопасността и ефикасността на KEYTRUDA при деца на възраст под 18 години все още не са установени. Липсват данни.

Начин на приложение

KEYTRUDA трябва да се прилага чрез интравенозна инфузия в продължение на 30 минути. KEYTRUDA не трябва да се прилага като струйна или болус интравенозна инжекция.

За указания относно разреждането на лекарствения продукт преди приложение вижте точка 6.6.

4.3 Противопоказания

Свръхчувствителност към активното вещество или към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1.

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Оценка на PD-L1 статуса

При оценка на PD-L1 статуса на тумора е важно да се избере добре валидирана и надеждна методология, за да се сведат до минимум фалшиво положителните и фалшиво отрицателните определяния.

Имуносвързани нежелани реакции

Повечето имуносвързани нежелани реакции, възникнали по време на лечение с пембролизумаб, са обратими и се овладяват с прекъсвания на приема на пембролизумаб, приложение на кортикостероиди и/или поддържаща грижа. Имуносвързани нежелани реакции са възникнали също, след прилагане на последната доза пембролизумаб. Имуносвързани нежелани реакции, засягащи повече от една система на организма, могат да възникнат едновременно.

При съмнение за имуносвързани нежелани реакции трябва да се осигури подходяща оценка, за да се потвърди етиологията или за да се изключат други причини. Въз основа на тежестта на нежеланата реакция трябва да се отложи приложението на пембролизумаб и да се приложат кортикостероиди. При подобрене до степен ≤ 1 трябва да се започне постепенно намаляване на дозата кортикостероиди, което да продължи поне 1 месец. Въз основа на ограничени данни от клинични проучвания, при пациенти, при които имуносвързаните нежелани лекарствени реакции не могат да бъдат контролирани чрез употребата на кортикостероиди, може да се приложат други системни имunosупресори.

Приложението на пембролизумаб може да се възобнови в рамките на 12 седмици след последната доза KEYTRUDA, ако нежеланата реакция остане степен ≤ 1 и дозата кортикостероиди се намали до ≤ 10 mg преднизон или еквивалент дневно.

Приложението на пембролизумаб трябва окончателно да се преустанови при всяка повторно възникнала имуносвързана нежелана реакция степен 3 и при всяка имуносвързана нежелана реакция степен 4, свързана с токсичност, с изключение на ендокринопатии, които се контролират със заместващи хормони (вж. точки 4.2 и 4.8).

Имуносвързан пневмонит

При пациенти, приемащи пембролизумаб, е съобщен пневмонит, включително случаи с летален изход (вж. точка 4.8). Пациентите трябва да бъдат проследявани за признаци и симптоми на пневмонит. Подозираният пневмонит трябва да се потвърди рентгенологично и да се изключат други причини. Кортикостероиди трябва да се приложат при събития от степен ≥ 2 (начална доза преднизон 1-2 mg/kg/ден или еквивалент, последвано от постепенно намаляване на дозата); приложението на пембролизумаб трябва да се отложи при пневмонит степен 2 и окончателно да се преустанови при пневмонит степен 3, степен 4 или рецидивиращ пневмонит степен 2 (вж. точка 4.2).

Имуносвързан колит

При пациенти, приемащи пембролизумаб, е съобщен колит (вж. точка 4.8). Пациентите трябва да бъдат проследявани за признаци и симптоми на колит и да се изключат други причини. Кортикостероиди трябва да се приложат при събития степен ≥ 2 (начална доза преднизон 1-2 mg/kg/ден или еквивалент, последвано от постепенно намаляване на дозата), приложението на пембролизумаб трябва да се отложи при колит степен 2 или степен 3 и окончателно да се преустанови при колит степен 4 (вж. точка 4.2). Трябва да се вземе под внимание потенциалният риск от стомашно-чревна перфорация.

Имуносвързан хепатит

При пациенти, приемащи пембролизумаб, е съобщен хепатит (вж. точка 4.8). Пациентите трябва да бъдат проследявани за промени в чернодробната функция (в началото на лечението, периодично по време на лечение и както е показано въз основа на клиничната оценка) и симптоми на хепатит, и да се изключат други причини. Кортикостероиди трябва да се приложат (първоначална доза 0,5-1 mg/kg/ден (при събития степен 2) и преднизон 1-2 mg/kg/ден или

еквивалент (при събития степен ≥ 3), последвано от постепенно намаляване на дозата, и въз основа на тежестта на повишаването на чернодробните ензими трябва да се отложи или окончателно да се преустанови приложението на пембролизумаб (вж. точка 4.2).

Имуносвързан нефрит

При пациенти, приемащи пембролизумаб, е съобщен нефрит (вж. точка 4.8). Пациентите трябва да бъдат проследявани за промени в бъбречната функция и да се изключат други причини за нефрит. Трябва да се приложат кортикостероиди при събития степен ≥ 2 (първоначална доза преднизон 1-2 mg/kg/ден или еквивалент, последвано от постепенно намаляване на дозата), и въз основа на тежестта на повишението на креатинина приложението на пембролизумаб да се отложи при нефрит степен 2 и окончателно да се преустанови при нефрит степен 3 или степен 4 (вж. точка 4.2).

Имуносвързани ендокринопатии

При лечение с пембролизумаб са наблюдавани тежки ендокринопатии, включително хипофизит, захарен диабет тип 1, диабетна кетоацидоза, хипотиреоидизъм и хипертиреоидизъм.

Може да се наложи прилагане на дългосрочна хормонозаместваща терапия при имуносвързани ендокринопатии.

При пациенти, приемащи пембролизумаб, е съобщен хипофизит (вж. точка 4.8). Пациентите трябва да бъдат проследявани за признаци и симптоми на хипофизит (включително хипопитуитаризъм и вторична адренална недостатъчност) и да се изключат други причини. Трябва да се приложат кортикостероиди за лечение на вторичната адренална недостатъчност и друга хормонозаместителна терапия, както е клинично показано, и да се отложи приложението на пембролизумаб при симптоматичен хипофизит, докато събитието се контролира с хормонозаместителна терапия. Може да се обмисли продължаване на лечението с пембролизумаб, ако е необходимо, след като постепенно се намали дозата на кортикостероидите (вж. точка 4.2). Функцията на хипофизата и нивата на хормоните трябва да бъдат проследявани, за да се подsigури подходяща хормонозаместителна терапия.

При пациенти, приемащи пембролизумаб, е съобщен захарен диабет тип 1, включително диабетна кетоацидоза (вж. точка 4.8). Пациентите трябва да бъдат проследявани за хипергликемия или други признаци и симптоми на диабет. При диабет тип 1 трябва да се приложи инсулин и приложението на пембролизумаб трябва да се отложи в случаи на хипергликемия степен 3 до постигане на метаболитен контрол (вж. точка 4.2).

При пациенти, приемащи пембролизумаб, са съобщени нарушения на щитовидната жлеза, включително хипотиреоидизъм, хипертиреоидизъм и тиреоидит, като те могат да възникнат по всяко време на лечението; поради това пациентите трябва да бъдат проследявани за промени във функцията на щитовидната жлеза (в началото на лечението, периодично по време на лечението и както е показано въз основа на клиничната оценка) и клинични признаци и симптоми на нарушения на щитовидната жлеза. Хипотиреоидизмът може да се овладее със заместителна терапия, без прекъсване на лечението и без кортикостероиди. Хипертиреоидизмът може да се овладее чрез лечение на симптомите. Приложението на пембролизумаб трябва да се отложи при степен 3 до възстановяване до хипертиреоидизъм степен 1. При пациенти с хипотиреоидизъм степен 3 и степен 4 лечението може да продължи, ако е необходимо, след постепенно намаляване на дозата (вж. точки 4.2 и 4.8). Функцията на щитовидната жлеза и нивата на хормоните трябва да бъдат наблюдавани, за да се осигури подходяща хормонозаместителна терапия.

Имуносвързани кожни нежелани реакции

При пациенти, приемащи пембролизумаб, са съобщени имуносвързани тежки кожни реакции (вж. точка 4.8). При съмнение пациентите трябва да бъдат проследявани за тежки кожни реакции и други причини трябва да бъдат изключени. Въз основа на тежестта на нежеланата

реакция, пембролизумаб трябва да се отложи или да се прекрати трайно и да се приложат кортикостероиди (вж. точка 4.2).

При пациенти, приемащи пембролизумаб, са съобщени случаи на синдром на Stevens-Johnson (SJS) и токсична епидермална некролиза (TEN), някои от които с фатален изход (вж. точка 4.8). В случай на признаци или симптоми на SJS или TEN, пембролизумаб трябва да се отложи и пациентът трябва да се насочи към специализирано звено, за да се прецени състоянието и да се предприеме лечение. Ако се потвърди SJS или TEN, пембролизумаб трябва да се прекрати трайно (вж. точка 4.2).

Необходимо е повишено внимание, когато се обмисля приложение на пембролизумаб при пациент, който е получил тежка или животозастрашаваща кожна нежелана реакция при предходно лечение с други имуностимулиращи противоракови средства.

Други имуносвързани нежелани реакции

Съобщени са следните допълнителни, клинично значими имуносвързани нежелани реакции, включително тежки случаи и случаи с летален изход, при клинични изпитвания или по време на постмаркетинговия опит: увеит, артрит, миозит, миокардит, панкреатит, синдром на Guillain-Barré, миастенен синдром, хемолитична анемия и парциални гърчове, възникващи при пациент с възпалителни огнища в мозъчния паренхим (вж. точки 4.2 и 4.8).

Въз основа на тежестта на нежеланата реакция, приложението на пембролизумаб трябва да се отложи и да се приложат кортикостероиди.

Приложението на пембролизумаб може да се възобнови в рамките на 12 седмици след последната доза KEYTRUDA, ако нежеланата реакция остане степен ≤ 1 и дозата кортикостероиди се намали до ≤ 10 mg преднизон или еквивалент дневно.

Приложението на пембролизумаб трябва окончателно да се преустанови при всяка повторно възникнала имуносвързана нежелана реакция степен 3 и при всяка имуносвързана нежелана реакция степен 4 (вж. точки 4.2 и 4.8).

При постмаркетингови условия има съобщение за отхвърляне на трансплантиран солиден орган при пациенти, лекувани с PD-1 инхибитори. Лечението с пембролизумаб може да увеличи риска от отхвърляне при реципиенти на трансплантиран солиден орган. При тези пациенти трябва да се отчете ползата от лечението с пембролизумаб спрямо риска от възможно отхвърляне на органа.

Реакции, свързани с инфузията

При пациенти, приемащи пембролизумаб, са съобщени тежки реакции, включително свръхчувствителност и анафилаксия, свързани с инфузията (вж. точка 4.8). При тежки реакции, свързани с инфузията, трябва да се прекрати инфузията и окончателно да бъде преустановено приложението на пембролизумаб (вж. точка 4.2). Пациентите с леки или умерено тежки реакции, свързани с инфузията, могат да продължат да приемат пембролизумаб при стриктно наблюдение. Може да се обмисли премедикация с антипиретик или антихистамин.

Специфични за заболяването предпазни мерки

Усложнения при алогенна трансплантация на хемопоетични стволови клетки (HSCT) при класически Ходжкинов лимфом

Случаи на реакция на присадката срещу приемника (GVHD) и чернодробна венооклузивна болест (VOD) са наблюдавани при пациенти, подложени на алогенна HSCT след предходна експозиция на пембролизумаб. До получаването на допълнителни данни, за всеки конкретен случай трябва да се прави внимателна оценка на потенциалните ползи от HSCT и възможния повишен риск от усложнения, свързани с трансплантацията (вж. точка 4.8).

Приложение на пембролизумаб при пациенти с уротелиален карцином, които са получили предходна платина-базирана химиотерапия

Лекарите трябва да имат предвид забавеното начало на ефекта на пембролизумаб преди започване на лечението при пациенти с по-лоши прогностични фактори и/или агресивно заболяване. При уротелиален карцином се наблюдава по-голям брой смъртни случаи в рамките на 2 месеца при пембролизумаб в сравнение с химиотерапия (вж. точка 5.1). Факторите, свързани с ранни смъртни случаи, са бързо прогресиращо заболяване при предходна платина-базирана терапия и чернодробни метастази.

Приложение на пембролизумаб при уротелиален карцином при пациенти, за които се счита, че не отговарят на условията за цисплатин

Началните и прогностични характеристики на заболяването в популацията от проучването KEYNOTE-052 включват част от пациентите, отговарящи на условията за карбоплатин-базирана комбинация или монохимиотерапия, за които ползата все още не е оценена в сравнително проучване. Липсват данни за безопасност и ефикасност при изтощени пациенти (напр. функционален статус 3 по ECOG), за които се счита, че не отговарят на условията за химиотерапия. Поради липса на тези данни, пембролизумаб трябва да се използва с повишено внимание при тази популация и след внимателно обмисляне на потенциалното съотношение полза/риска за всеки отделен случай.

Пациенти, изключени от клиничните изпитвания

От клиничните изпитвания са изключени пациенти със следните състояния: активни метастази в ЦНС; ECOG PS ≥ 2 (с изключение на уротелиален карцином); HIV, инфекция с хепатит В или хепатит С; активни системни автоимунни заболявания; интерстициална белодробна болест; предшестваш пневмонит, изискващ системна кортикостероидна терапия; анамнеза за тежка свръхчувствителност към друго моноклонално анти тяло; получаващи имunosупресивна терапия и анамнеза за тежки имуносвързани нежелани реакции при лечение с ипилимумаб, дефинирани като токсичност степен 4 или степен 3, която изисква лечение с кортикостероиди (преднизон > 10 mg/ден или еквивалент) за повече от 12 седмици. Пациентите с активни инфекции са изключени от клиничните изпитвания и се изисква инфекцията им да бъде лекувана, преди да приемат пембролизумаб. Пациентите с активни инфекции, възникнали по време на лечение с пембролизумаб, са овладяни с подходяща лекарствена терапия. Пациентите с клинично значими бъбречни (креатинин $> 1,5$ x ГГН) или чернодробни (билирубин $> 1,5$ x ГГН, АЛАТ, АСАТ $> 2,5$ x ГГН при липсата на метастази в черния дроб) нарушения на изходно ниво са били изключени от клиничните изпитвания, следователно информацията е ограничена при пациенти с тежко бъбречно и умерено до тежко чернодробно увреждане.

Клиничните данни за приложението на пембролизумаб при пациенти с рецидивиращ или рефрактерен класически Ходжкинов лимфом, които не отговарят на условията за ASCT поради причини, различни от неуспешно повлияване от спасителна химиотерапия, са ограничени (вж. точка 5.1).

След внимателно обмисляне на потенциално увеличаване на риска, пембролизумаб може да се използва при тези пациенти при подходящо медицинско лечение.

Сигнална карта на пациента

Всички лекари, предписващи KEYTRUDA, трябва да са запознати с Информацията за лекаря и Указанията за лечение. Лекарят трябва да обсъди с пациента рисковете от лечението с KEYTRUDA. На пациента ще бъде предоставяна Сигнална карта на пациента с всяка рецепта.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Не са провеждани официални фармакокинетични проучвания за лекарствени взаимодействия с пембролизумаб. Тъй като пембролизумаб се извежда от кръвообращението чрез катаболизъм, не се очакват метаболитни взаимодействия от типа „лекарство-лекарство“.

Употребата на системни кортикостероиди или имunosупресори трябва да се избягва преди началото на приложение на пембролизумаб поради потенциално засягане на фармакодинамичното действие и ефикасността на пембролизумаб. Въпреки това, след началото на приложение на пембролизумаб, за лечение на имуносвързани нежелани реакции могат да се използват кортикостероиди за системно приложение или други имunosупресори (вж. точка 4.4).

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Жени с детероден потенциал

Жените с детероден потенциал трябва да използват ефективна контрацепция по време на лечение с пембролизумаб и поне 4 месеца след последната доза пембролизумаб.

Бременност

Липсват данни относно употребата на пембролизумаб при бременни жени. Не са провеждани репродуктивни проучвания при животни с пембролизумаб. В модели на бременност при мишки обаче е доказано, че блокирането на PD-L1 сигнализацията нарушава поносимостта към фетуса и води до увеличаване на случаите на загуба на фетуса (вж. точка 5.3). Въз основа на механизма на действие тези резултати показват, че има потенциален риск приложението на пембролизумаб по време на бременност да причини увреждане на фетуса, включително по-висок процент на аборти или мъртво раждане. Известно е, че човешките имуноглобулини G4 (IgG4) преминават плацентарната бариера; поради това има вероятност пембролизумаб, който е IgG4, да се предава от майката на развиващия се фетус. Пембролизумаб не трябва да се използва по време на бременност, освен ако клиничното състояние на жената налага лечение с пембролизумаб.

Кърмене

Не е известно дали пембролизумаб се отделя в кърмата. Тъй като е известно, че антителата могат да се отделят в кърмата, рискът за новородените/кърмачетата не може да бъде изключен. Трябва да се вземе решение дали да се преустанови кърменето или да се преустанови приложението на пембролизумаб, като се вземе предвид ползата от кърменето за детето и ползата от терапията с пембролизумаб за жената.

Фертилитет

Липсват клинични данни относно възможните ефекти на пембролизумаб върху фертилитета. В мъжките и женските репродуктивни органи на маймуни не се забелязват ефекти, въз основа на 1-месечно и 6-месечно проучване на токсичност след многократно прилагане (вж. точка 5.3).

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Пембролизумаб може да повлиява в малка степен способността за шофиране и работа с машини. След приложение на пембролизумаб е съобщена умора (вж. точка 4.8).

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Обобщение на профила на безопасност

Пембролизумаб най-често се свързва с имуносвързани нежелани реакции. Повечето от тях, включително тежки реакции, отшумяват след въвеждане на подходящо лечение или при прекратяване на приложението на пембролизумаб (вж. „Описание на избрани нежелани реакции” по-долу).

Безопасността на пембролизумаб е оценена в клинични проучвания при 3 830 пациенти с авансирал меланом, НДКБД, сНЛ или уротелиален карцином, на които са прилагани четири дози (2 mg/kg на всеки 3 седмици, 200 mg на всеки 3 седмици или 10 mg/kg на всеки 2 или 3 седмици). При тази популация пациенти най-честите нежелани реакции (> 10%) след приложение на пембролизумаб са умора (21%), пруритус (16%), обрив (13%), диария (12%) и гадене (10%). По-голямата част от съобщените нежелани реакции са с тежест степен 1 или 2.

Най-сериозните нежелани реакции са имуносвързани нежелани реакции и тежки реакции, свързани с инфузията (вж. точка 4.4).

Табличен списък на нежеланите лекарствени реакции

Нежеланите реакции, наблюдавани при клинични проучвания и съобщени от постмаркетинговата употреба на пембролизумаб, са изброени в Таблица 2. Реакциите са представени по системо-органен клас и по честота. Честотите се определят като: много чести ($\geq 1/10$), чести ($\geq 1/100$ до $< 1/10$), нечести ($\geq 1/1\ 000$ до $< 1/100$), редки ($\geq 1/10\ 000$ до $< 1/1\ 000$), много редки ($< 1/10\ 000$), с неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка). Във всяка група по честота, нежеланите реакции са представени в низходящ ред по отношение на тяхната тежест.

Таблица 2: Нежелани реакции при пациенти, лекувани с пембролизумаб

Нарушения на кръвта и лимфната система	
Чести	анемия
Нечести	неутропения, тромбоцитопения, левкопения, лимфопения, еозинофилия
Редки	имунна тромбоцитопенична пурпура, хемолитична анемия
Нарушения на имунната система	
Чести	реакция, свързана с инфузията ^a
Редки	саркоидоза
С неизвестна честота	отхвърляне на трансплантиран солиден орган
Нарушения на ендокринната система	
Чести	хипертиреоидизъм, хипотиреоидизъм ^b
Нечести	хипофизит ^b , адrenalна недостатъчност, тиреоидит
Нарушения на метаболизма и храненето	
Чести	намален апетит
Нечести	захарен диабет тип 1 ^r , хипонатриемия, хипокалиемия, хипокалциемия
Психични нарушения	
Нечести	безсъние
Нарушения на нервната система	
Чести	главоболие, замаяност, дисгеузия
Нечести	епилепсия, летаргия, периферна невропатия
Редки	синдром на Guillain-Barré, миастеничен синдром
Нарушения на очите	
Нечести	увеит ^d , сухо око
Сърдечни нарушения	
Нечести	миокардит
Съдови нарушения	
Нечести	хипертония
Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения	
Чести	пневмонит ^e , диспнея, кашлица
Стомашно-чревни нарушения	
Много чести	диария, гадене
Чести	колит ^ж , повръщане, коремна болка ^з , запек, сухота в устата
Нечести	панкреатит ^и
Редки	малка перфорация на червата
Хепатобилиарни нарушения	
Нечести	хепатит ^и
Нарушения на кожата и подкожната тъкан	
Много чести	обрив ^к , пруритус ^л
Чести	тежки кожни реакции ^м , витилиго ^н , суха кожа, еритема
Нечести	лихеноидна кератоза ^o , псориазис, алопеция, дерматит, акнеиформен дерматит, екзема, промени в цвета на косата, папули

Редки	токсична епидермална некролиза, синдром на Stevens-Johnson, нодозен еритем
Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан	
Чести	артралгия, миозит ^п , мускулно-скелетна болка ^р , артрит ^с , болка в крайниците
Нечести	теносиновит ^т
Нарушения на бъбреците и пикочните пътища	
Нечести	нефрит ^у
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение	
Много чести	умора
Чести	астения, оток ^ф , пирексия, грипоподобно заболяване, втрисане
Изследвания	
Чести	повишена аланин аминотрансфераза, повишена аспартат аминотрансфераза, повишена алкална фосфатаза в кръвта, повишен креатинин в кръвта
Нечести	повишен билирубин в кръвта, повишена амилаза, хиперкалциемия

Следните термини представляват група от свързани събития, които описват по-скоро заболяване, отколкото единично събитие.

- а реакции, свързани с инфузията (свърхчувствителност към лекарствения продукт, анафилактична реакция, свърхчувствителност и синдром на освобождаване на цитокини)
- б хипотиреоидизъм (микседем)
- в хипофизит (хипопитуитаризъм)
- г захарен диабет тип 1 (диабетна кетоацидоза)
- д увеит (ирит и иридоциклит)
- е пневмонит (интерстициална белодробна болест)
- ж колит (микроскопски колит и ентероколит)
- з коремна болка (коремна дискомфорт, болка в горната част на корема и болка в долната част на корема) и панкреатит (автоимунен панкреатит и остър панкреатит)
- й хепатит (автоимунен хепатит и предизвикано от лекарството чернодробно увреждане)
- к обрив (еритематозен обрив, фоликуларен обрив, генерализиран обрив, макуларен обрив, макуло-папулозен обрив, папулозен обрив, сърбящ обрив, везикулозен обрив и генитален обрив)
- л пруритус (уртикария, папулозна уртикария, генерализиран сърбеж и сърбеж на гениталиите)
- м тежки кожни реакции (ексфолиативен дерматит, еритема мултиформе, ексфолиативен обрив, пемфигоид и степен ≥ 3 на следните: пруритус, обрив, генерализиран обрив и макуло-папулозен обрив, псориазиформен дерматит, генерализиран пруритус)
- н витилиго (депигментация на кожата, хипопигментация на кожата и хипопигментация на клепачите)
- о лихеноидна кератоза (лихен планус и лихен склерозус)
- п миозит (миалгия, миопатия, ревматична полимиалгия и рабдомиолиза)
- р мускулно-скелетна болка (мускулно-скелетен дискомфорт, болка в гърба, мускулно-скелетна скованост, мускулно-скелетна болка в гърдите и тортиколис)
- с артрит (подуване на ставите, полиартрит и ставен излив)
- т теносиновит (тендонит, синовит и болки в сухожилията)
- у нефрит (автоимунен нефрит, тубулоинтерстициален нефрит и бъбречна недостатъчност или остра бъбречна недостатъчност с доказателство за нефрит, нефротичен синдром)
- ф оток (периферен оток, генерализиран оток, натоваване с течности, задържане на течности, оток на клепачите и оток на устните, оток на лицето, локализиран оток и периорбитален оток)

Описание на избрани нежелани реакции

Данните за следните имуносвързани нежелани реакции са базирани на пациентите, които са получавали пембролизумаб като три дози (2 mg/kg на всеки 3 седмици или 10 mg/kg на всеки 2 или 3 седмици) в клинични проучвания (вж. точка 5.1). Насоките за овладяване на тези нежелани реакции са описани в точка 4.4.

Имуносвързани нежелани реакции (вж. точка 4.4)

Имуносвързан пневмонит

Пневмонит възниква при 139 (3,6%) пациенти, включително случаи степен 2, 3, 4 или 5 съответно при 56 (1,5%) и 38 (1,0%), 9 (0,2%) и 5 (0,1%) пациенти, приемащи пембролизумаб. Медианата на времето до възникване на пневмонит е 3,7 месеца (диапазон от 2 дни до 21,3 месеца). Медианата на продължителност е 2,1 месеца (диапазон от 1 ден до 17,2+ месеца). Пневмонитът води до преустановяване на прилагането на пембролизумаб при 60 (1,6%) пациенти. Пневмонитът отшумява при 81 пациенти, като при 1 пациент има последствия.

Имуносвързан колит

Колитът възниква при 71 (1,9%) пациенти, включително случаи степен 2, 3 или 4, съответно при 15 (0,4%), 44 (1,1%) и 3 (<0,1%) пациенти, приемащи пембролизумаб. Медианата на времето до възникване на колит е 3,6 месеца (диапазон от 7 дни до 16,2 месеца). Медианата на продължителност е 1,3 месеца (диапазон от 1 ден до 8,7+ месеца). Колитът води до преустановяване на приложението на пембролизумаб при 18 (0,5%) пациенти. Колитът отшумява при 61 пациенти.

Имуносвързан хепатит

Хепатитът възниква при 23 (0,6%) пациенти, включително случаи степен 2, 3 или 4, съответно при 4 (0,1%), 16 (0,4%) и 2 (<0,1%) пациенти, приемащи пембролизумаб. Медианата на времето до възникване на хепатит е 1,3 месеца (диапазон от 8 дни до 21,4 месеца). Медианата на продължителност е 1,5 месеца (диапазон от 8 дни до 20,9+ месеца). Хепатитът води до преустановяване на приложението на пембролизумаб при 7 (0,2%) пациенти. Хепатитът отшумява при 19 пациенти.

Имуносвързан нефрит

Нефритът възниква при 15 (0,4%) пациенти, включително случаи степен 2, 3 или 4, съответно при 3 (0,1%) пациенти, 10 (0,3%) пациенти и 1 (<0,1%) пациент, приемащи пембролизумаб. Медианата на времето до възникване на нефрит е 4,9 месеца (диапазон от 12 дни до 12,8 месеца). Медианата на продължителност е 1,8 месеца (диапазон от 10 дни до 10,5+ месеца). Нефритът води до преустановяване на приложението на пембролизумаб при 7 (0,2%) пациенти. Нефритът отшумява при 9 пациенти.

Имуносвързани ендокринопатии

Хипофизитът възниква при 21 (0,5%) пациенти, включително случаи степен 2, 3 или 4, съответно при 6 (0,2%) пациенти, 12 (0,3%) пациенти и 1 (<0,1%) пациент, приемащи пембролизумаб. Медианата на времето до възникване на хипофизит е 3,7 месеца (диапазон от 1 ден до 17,7 месеца). Медианата на продължителност е 3,3 месеца (диапазон от 4 дни до 12,7+ месеца). Хипофизитът води до преустановяване на приложението на пембролизумаб при 6 (0,2%) пациенти. Хипофизитът отшумява при 10 пациенти, като при 2 пациенти има последствия.

Хипертиреоидизъмът възниква при 135 (3,5%) пациенти, включително случаи степен 2 или 3, съответно при 32 (0,8%) и 4 (0,1%) пациенти, приемащи пембролизумаб. Медианата на времето до възникване на хипертиреоидизъм е 1,4 месеца (диапазон от 1 ден до 21,9 месеца). Медианата на продължителност е 2,1 месеца (диапазон от 10 дни до 15,5+ месеца). Хипертиреоидизъмът води до преустановяване на приложението на пембролизумаб при 2 (0,1%) пациенти. Хипертиреоидизъмът отшумява при 104 (77%) пациенти, като при 1 пациент има последствия.

Хипотиреоидизъмът възниква при 345 (9,0%) пациенти, включително случаи степен 2 или 3, съответно при 251 (6,6%) и 4 (0,1%) пациенти, приемащи пембролизумаб. Медианата на времето до възникване на хипотиреоидизъм е 3,5 месеца (диапазон от 1 ден до 18,9 месеца). Медианата на продължителност не е достигната (диапазон от 2 дни до 29,9+ месеца). При един пациент (< 0,1%) приложението на пембролизумаб е преустановено поради хипотиреоидизъм. Хипотиреоидизъмът отшумява при 81 (23%) пациенти, като при 6 пациенти има последствия. При пациенти с cHL (n= 241) честотата на хипотиреоидизъм е 14,1% (всички степени) с 0,4% степен 3.

Имуносвързани кожни нежелани реакции

Имуносвързани тежки кожни реакции са наблюдавани при 63 (1,6%) пациенти, включително случаи степен 2 или 3, съответно при 4 (0,1%) и 52 (1,4%) пациенти, приемащи пембролизумаб. Медианата на времето до възникване на тежки кожни реакции е 2,5 месеца (диапазон от 4 дни до 21,5 месеца). Медианата на продължителност е 2,0 месеца (диапазон от 3 дни до 17,8+ месеца). Тежките кожни реакции водят до преустановяване на приложението на пембролизумаб при 6 (0,2%) пациенти. Тежките кожни реакции отшумяват при 41 пациенти.

Наблюдавани са редки случаи на SJS и TEN, някои от които с фатален изход (вж. точки 4.2 и 4.4).

Усложнения при алогенна HSCT при класически Ходжкинов лимфом

От 23 пациенти с cHL, които след лечение с пембролизумаб са се подложили на алогенна HSCT, 6 пациенти (26%) са развили GVHD, като при един е завършила фатално и 2 пациенти (9%) са развили тежка чернодробна VOD след заболяване с намален интензитет, като при един е завършила фатално. При 23 пациенти медианата на проследяване от последвалата алогенна HSCT е 5,1 месеца (диапазон: 0-26,2 месеца).

Имуногенност

В клинични проучвания при пациенти, лекувани с пембролизумаб с доза 2 mg/kg на всеки три седмици, 200 mg на всеки три седмици или 10 mg/kg на всеки две или три седмици, 36 (1,8%) от 2 034, подлежащи на оценка пациенти, имат положителни резултати от тестовете за възникващи в хода на лечението антитела към пембролизумаб, от които 9 (0,4%) пациенти имат неутрализиращи антитела срещу пембролизумаб. Липсват доказателства за променен фармакокинетичен профил или профил на безопасност при развитие на свързващи се или неутрализиращи анти-пембролизумаб антитела.

Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез национална система за съобщаване, посочена в Приложение V.

4.9 Предозиране

Липсва информация относно предозиране с пембролизумаб.

В случай на предозиране пациентите трябва внимателно да се наблюдават за признаци или симптоми на нежелани реакции и да се проведе подходящо симптоматично лечение.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: Антинеопластични средства, моноклонални антитела. АТС код: L01XC18

Механизъм на действие

KEYTRUDA представлява хуманизирано моноклонално антитяло, което се свързва към рецептор-1 на програмираната клетъчна смърт (PD-1) и блокира неговото взаимодействие с PD-L1 и PD-L2 лигандите. PD-1 рецептора е негативен регулатор на активността на Т-клетките, включен в контрола на Т-клетъчния имуен отговор. KEYTRUDA потенцира Т-клетъчните отговори, включително антитуморните отговори чрез блокиране на свързването на PD-1 с PD-L1 и PD-L2, които се експресират в антиген-представящи клетки и може да бъдат експресирани чрез туморни или други клетки в туморната микросреда.

Клинична ефикасност и безопасност

Дозирание при пациенти с меланом и предходно лекуван НДКБД

При клинични проучвания, сравняващи пембролизумаб при дози 2 mg/kg на всеки 3 седмици, 10 mg/kg на всеки 3 седмици и 10 mg/kg на всеки 2 седмици при пациенти с меланом или предходно лекувани пациенти с НДКБД, ефикасността и безопасността са сходни. Препоръчителната доза е 2 mg/kg на всеки 3 седмици.

Меланом

KEYNOTE-006: Контролирано изпитване при пациенти с меланом без предшестващо лечение с ипилимумаб

Безопасността и ефикасността на пембролизумаб са проучени в KEYNOTE-006 – многоцентрово, контролирано проучване фаза III за лечение на авансирал меланом при пациенти без предшестващо лечение с ипилимумаб. Пациентите са рандомизирани (1:1:1) да получават пембролизумаб 10 mg/kg на всеки 2 (n=279) или 3 седмици (n=277) или ипилимумаб 3 mg/kg на всеки 3 седмици (n=278). Не се изисква пациентите с меланом с BRAF V600E мутация да са били на предходна терапия с BRAF инхибитор.

Пациентите са лекувани с пембролизумаб до прогресия на заболяването или неприемлива токсичност. На клинично стабилните пациенти с първоначални доказателства за прогресия на заболяването е позволено да продължат лечението до потвърждаване на прогресията на заболяването. Оценка на състоянието на тумора се извършва на седмица 12, след това на всеки 6 седмици до седмица 48, след което оценка се извършва на всеки 12 седмици.

От 834 пациенти 60% са от мъжки пол, 44% са на възраст ≥ 65 години (медианата на възрастта е 62 години [диапазон 18 – 89 години]) и 98% са от бялата раса. Шестдесет и пет процента от пациентите са със стадий M1c, 9% имат анамнеза за метастази в мозъка, 66% не са подлагани и 34% са били подложени на една предходна терапия. Тридесет и един процента имат Функционален Статус по ECOG 1, 69% имат Функционален Статус по ECOG 0 и 32% имат повишена LDH. BRAF мутации са съобщени при 302 (36%) пациенти. От пациентите с тумори с BRAF мутации 139 (46%) са лекувани по-рано с BRAF инхибитор.

Първичните показатели за ефикасност са преживяемост без прогресия (ПБП, оценена чрез преглед на Интегрирана радиологична и онкологична оценка [Integrated Radiology and Oncology Assessment, IRO] с помощта на Критерии за оценка на отговора при солидни тумори [Response Evaluation Criteria in Solid Tumors, RECIST], версия 1.1) и обща преживяемост (ОП).

Вторичните показатели за ефикасност са обща степен на отговор (ОСО) и продължителност на отговора. Таблица 3 обобщава ключовите показатели за ефикасност при пациенти без предшестващо лечение с ипилимумаб при окончателния анализ, извършен след най-малко 21 месеца на проследяване. Кривите на Kaplan-Meier за ОП и ПБП, въз основа на окончателния анализ са представени на Фигури 1 и 2.

Таблица 3: Резултати за ефикасност в KEYNOTE-006

Крайна точка	Пембролизумаб 10 mg/kg на всеки 3 седмици n=277	Пембролизумаб 10 mg/kg на всеки 2 седмици n=279	Ипилимумаб 3 mg/kg на всеки 3 седмици n=278
ОП			
Брой (%) на пациентите, при които възниква събитие	119 (43%)	122 (44%)	142 (51%)
Коефициент на риск* (95% CI)	0,68 (0,53; 0,86)	0,68 (0,53; 0,87)	---
p-стойност [†]	< 0,001	< 0,001	---
Медиана в месеци (95% CI)	Не е достигната (24; NA)	Не е достигната (22; NA)	16 (14; 22)
ПБП			
Брой (%) на пациентите, при които възниква събитие	183 (66%)	181 (65%)	202 (73%)
Коефициент на риск* (95% CI)	0,61 (0,50; 0,75)	0,61 (0,50; 0,75)	---
p-стойност [†]	< 0,001	< 0,001	---
Медиана в месеци (95% CI)	4,1 (2,9; 7,2)	5,6 (3,4; 8,2)	2,8 (2,8; 2,9)
Най-добър общ отговор			
ОСО % (95% CI)	36% (30; 42)	37% (31; 43)	13% (10; 18)
Пълен отговор %	13%	12%	5%
Частичен отговор %	23%	25%	8%
Продължителност на отговора[‡]			
Медиана в месеци (диапазон)	Не е достигната (2,0; 22,8+)	Не е достигната (1,8; 22,8+)	Не е достигната (1,1+; 23,8+)
% продължаващи на месец 18	68% [§]	71% [§]	70% [§]

* Коефициент на риск (пембролизумаб в сравнение с ипилимумаб) въз основа на стратифицирания модел на Cox за пропорционалност на риска

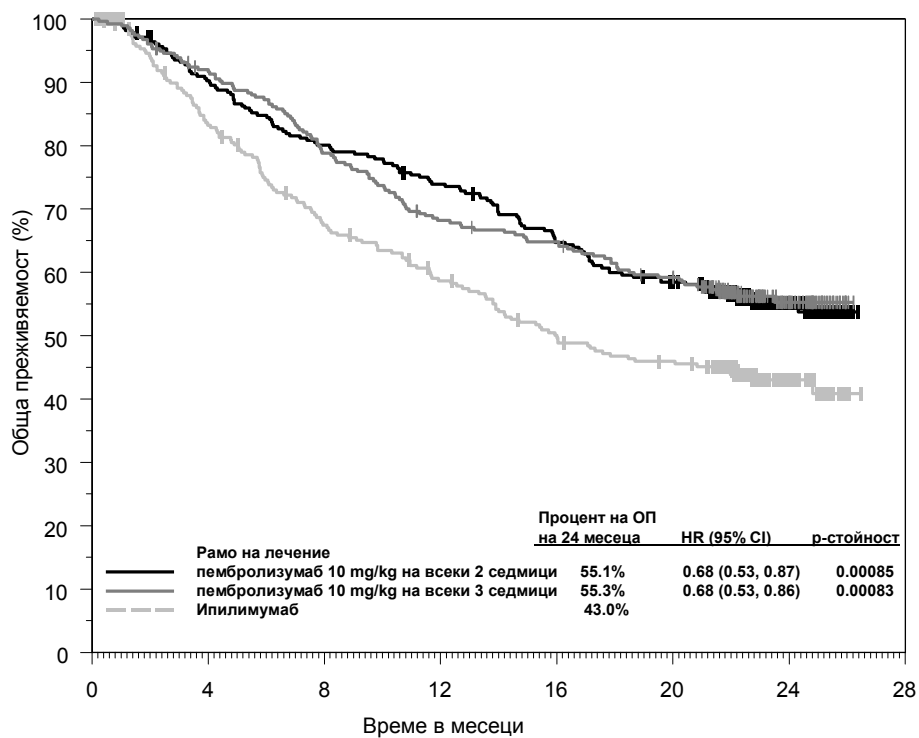
[†] Въз основа на стратифициран логаритмичен рангов тест

[‡] Въз основа на пациенти с най-добър общ отговор при потвърден пълен или частичен отговор

[§] Въз основа на изчислението по Kaplan-Meier

NA = не е налично

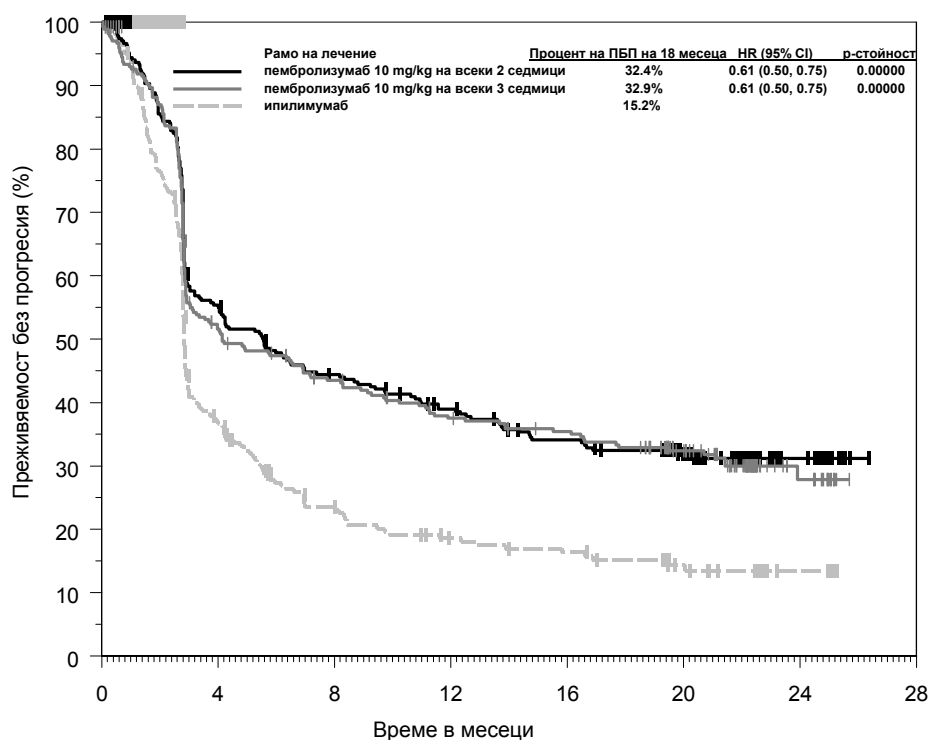
Фигура 1. Крива на Kaplan-Meier за обща преживяемост в отделните терапевтични рамена в KEYNOTE-006 (intent-to-treat популация)



Брой на пациентите в риск:

	0	4	8	12	16	20	24	28
пембролизумаб 10 mg/kg на всеки 2 седмици :	279	249	221	202	176	156	44	0
пембролизумаб 10 mg/kg на всеки 3 седмици :	277	251	215	184	174	156	43	0
ипилимумаб :	278	213	170	145	122	110	28	0

Фигура 2. Крива на Kaplan-Meier за преживяемост без прогресия в отделните терапевтични рамена в KEYNOTE-006 (intent-to-treat популация)



Брой на пациентите в риск	0	4	8	12	16	20	24	28
пембролизумаб 10 mg/kg на всеки 2 седмици	279	148	116	98	82	52	16	0
пембролизумаб 10 mg/kg на всеки 3 седмици	277	136	111	91	84	60	13	0
ипилимумаб	278	88	48	34	29	16	5	0

KEYNOTE-002: Контролирано изпитване при пациенти с меланом, с предходно лечение с ипилимумаб

Безопасността и ефикасността на пембролизумаб са проучени в KEYNOTE-002 – многоцентрово, контролирано проучване за лечение на авансирал меланом при пациенти, по-рано лекувани с ипилимумаб, и, в случай че са положителни за BRAF V600 мутация, с BRAF инхибитор или MEK. Пациентите са рандомизирани (1:1:1) да получават пембролизумаб с доза 2 (n=180) или 10 mg/kg (n=181) на всеки 3 седмици или химиотерапия (n=179, включително дакарбазин, темозоломид, карбоплатин, паклитаксел или карбоплатин+паклитаксел). От проучването са изключени пациенти с автоимунно заболяване или пациенти, приемащи имunosупресори. Допълнителните критерии за изключване са анамнеза за тежки или животозастрашаващи имуносвързани нежелани реакции на лечението с ипилимумаб, определени като токсичност степен 4 или степен 3, налагаща лечение с кортикостероиди (с доза преднизон > 10 mg/ден или еквивалент) за повече от 12 седмици, продължаващи нежелани реакции ≥ степен 2 в резултат на предходно лечение с ипилимумаб, предходна тежка свръхчувствителност към други моноклонални антители, анамнеза за пневмонит или интерстициална белодробна болест, хепатит В или хепатит С инфекция и Функционален Статус по ECOG ≥ 2.

Пациентите са лекувани с пембролизумаб до прогресия на заболяването или неприемлива токсичност. На клинично стабилните пациенти с първоначални доказателства за прогресия на заболяването е позволено да продължат лечението до потвърждаване на прогресията на заболяването. Оценка на статуса на тумора се извършва в седмица 12, след това на всеки 6 седмици до седмица 48, след което оценка се извършва на всеки 12 седмици. Пациентите на химиотерапия, при които съгласно независимо потвърждение има прогресия на заболяването след първата планирана оценка, могат да преминат към прием на пембролизумаб 2 mg/kg или 10 mg/kg на всеки 3 седмици при двойносляп метод.

От 540-те пациенти 61% са от мъжки пол, 43% са на възраст ≥ 65 години (медианата на възрастта е 62 години [диапазон 15 - 89 години]) и 98% са от бялата раса. Осемдесет и два процента са със стадий M1c, 73% от пациентите са подложени на поне две и 32% от пациентите са подложени на три или повече предходни системни терапии за авансирал меланом. Четиридесет и пет процента имат Функционален Статус по ECOG 1, 40% имат повишена LDH и 23% имат тумор с BRAF мутация.

Първичните показатели за ефикасност са ПБП, оценена чрез IRO с помощта на RECIST, версия 1.1 и ОП. Вторичните показатели за ефикасност са ОСО и продължителност на отговора. Таблица 4 обобщава ключовите показатели за ефикасност при окончателния анализ при пациенти с предходно лечение с ипилимумаб, а кривата на Kaplan-Meier за ПБП е представена във Фигура 3. Двете терапевтични рамена на пембролизумаб превъзхождат химиотерапията по отношение на ПБП и няма разлика между дозите пембролизумаб. Няма статистически значима разлика между пембролизумаб и химиотерапията при окончателния анализ на ОП, който не е коригиран за потенциалните смущаващи ефекти при преминаване между рамената. От пациентите, рандомизирани в рамото на химиотерапия, 55% са прехвърлени и впоследствие им е приложено лечение с пембролизумаб.

Таблица 4: Резултати за ефикасност в KEYNOTE-002

Крайна точка	Пембролизумаб 2 mg/kg на всеки 3 седмици n=180	Пембролизумаб 10 mg/kg на всеки 3 седмици n=181	Химиотерапия n=179
ПБП			
Брой (%) на пациентите, при които възниква събитие	150 (83%)	144 (80%)	172 (96%)
Коефициент на риск* (95% CI)	0,58 (0,46; 0,73)	0,47 (0,37; 0,60)	---
p-стойност [†]	< 0,001	< 0,001	---
Медиана в месеци (95% CI)	2,9 (2,8; 3,8)	3,0 (2,8; 5,2)	2,8 (2,6; 2,8)
ОП			
Брой (%) на пациентите, при които възниква събитие	123 (68%)	117 (65%)	128 (72%)
Коефициент на риск* (95% CI)	0,86 (0,67; 1,10)	0,74 (0,57; 0,96)	---
p-стойност [†]	0,1173	0,0106 [‡]	---
Медиана в месеци (95% CI)	13,4 (11,0; 16,4)	14,7 (11,3; 19,5)	11,0 (8,9; 13,8)
Най-добър общ отговор			
ОСО % (95% CI)	22% (16; 29)	28% (21; 35)	5% (2; 9)
Пълен отговор %	3%	7%	0%
Частичен отговор %	19%	20%	5%
Продължителност на отговора[§]			
Медиана в месеци (диапазон)	22,8 (1,4+; 25,3+)	Не е достигната (1,1+; 28,3+)	6,8 (2,8; 11,3)
% на продължаващ отговор на месец 12	73% [¶]	79% [¶]	0% [¶]

* Коефициент на риск (пембролизумаб в сравнение с химиотерапия) въз основа на стратифицирания модел на Cox за пропорционалност на риска

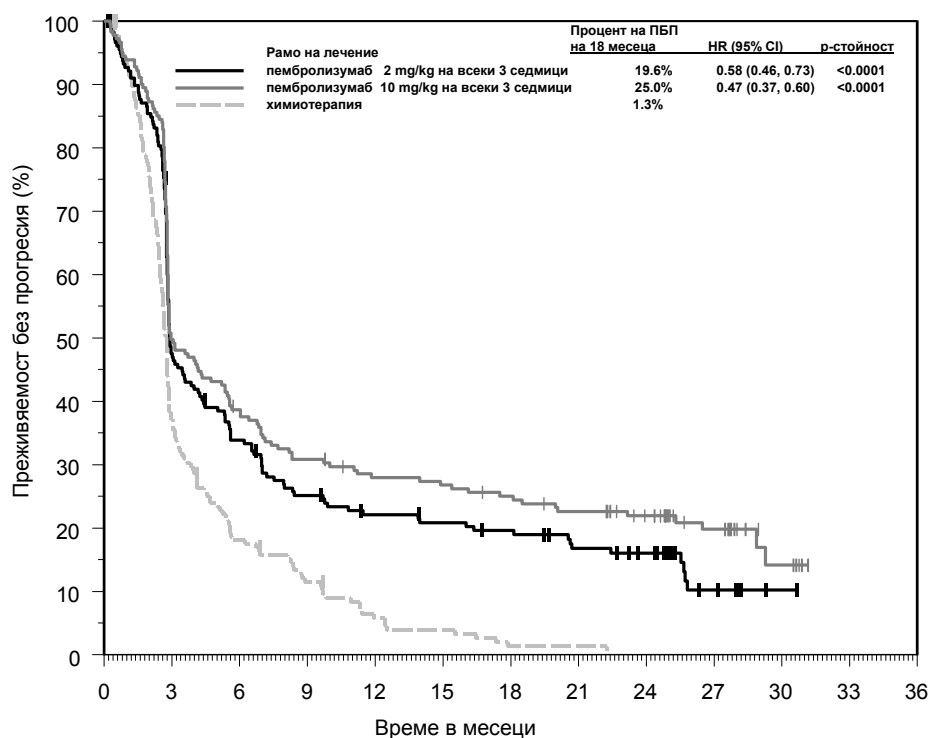
[†] Въз основа на стратифициран логаритмичен рангов тест

[‡] Не е статистически значима, след корекция за мултиплициране

[§] Въз основа на пациенти с най-добър общ отговор при потвърден пълен или частичен отговор от окончателния анализ

[¶] Въз основа на изчислението по Kaplan-Meier

Фигура 3. Крива на Kaplan-Meier за преживяемост без прогресия в отделните терапевтични рамена в KEYNOTE-002 (intent-to-treat популация)



Брой на пациентите в риск

	0	3	6	9	12	15	18	21	24	27	30	33	36
пембролизумаб 2 mg/kg на всеки 3 седмици:	180	59	36	29	19	1	0						
пембролизумаб 10 mg/kg на всеки 3 седмици:	181	69	48	42	30	5	0						
химиотерапия:	179	31	9	2	1	0	0						

KEYNOTE-001: Отворено проучване при пациенти с меланом, без и с предшестващо лечение с ипилимумаб

Безопасността и ефикасността на пембролизумаб при пациенти с авансирал меланом са проучени в неконтролирано, отворено проучване KEYNOTE-001. Ефикасността е оценена при 276 пациенти от две отделни кохорти, едната от които включва пациенти, по-рано лекувани с ипилимумаб (и при положителни резултати за BRAF V600 мутация, с BRAF инхибитор или MEK) и друга, която включва пациенти, на които не е прилагано лечение с ипилимумаб. Пациентите са рандомизирани на пембролизумаб с доза 2 mg/kg на всеки 3 седмици или 10 mg/kg на всеки 3 седмици. Пациентите са лекувани с пембролизумаб до прогресия на заболяването или неприемлива токсичност. На клинично стабилните пациенти с първоначални доказателства за прогресия на заболяването е позволено да продължат лечението до потвърждаване на прогресията на заболяването. Критериите за изключване са сходни с тези в KEYNOTE-002.

От 89 пациенти, приемащи пембролизумаб 2 mg/kg, които по-рано са били лекувани с ипилимумаб, 53% са от мъжки пол и 33% са на възраст ≥ 65 години, като медианата на възрастта е 59 години (диапазон 18 – 88 години). Всички пациенти, с изключение на двама, са от бялата раса. Осемдесет и четири процента са със стадий M1c и 8% от пациентите имат анамнеза за метастази в мозъка. Седемдесет процента са подложени на поне две и 35% от пациентите са подложени на три или повече предходни системни терапии за авансирал меланом. BRAF мутации са съобщени при 13% от популацията в проучването. Всички пациенти с тумори с BRAF мутации са лекувани по-рано с BRAF инхибитор.

От 51 пациенти, приемащи пембролизумаб 2 mg/kg, на които не е прилагано предшестващо лечение с ипилимумаб, 63% са от мъжки пол и 35% са на възраст ≥ 65 години, като медианата на възрастта е 60 години (диапазон 35 – 80 години). Всички пациенти, с изключение на един, са от бялата раса. Шестдесет и три процента са със стадий M1c и 2% от пациентите имат анамнеза

за метастази в мозъка. Четиридесет и пет процента не са подлагани на предходни терапии за авансирал меланом. BRAF мутации са съобщени при 20 (39%) пациенти. От пациентите с тумори с BRAF мутации 10 (50%) са лекувани по-рано с BRAF инхибитор.

Първичният показател за ефикасност е ОСО, съгласно оценка чрез независима проверка с помощта на RECIST 1.1. Вторичните показатели за ефикасност са степен на контрол на заболяването (СКЗ; включително пълен отговор, частичен отговор и стабилно заболяване), продължителност на отговора, ПБП и ОП. Туморният отговор е оценяван на 12-седмични интервали. Таблица 5 обобщава ключовите показатели за ефикасност при пациенти, на които по-рано е прилагано или на които не е прилагано лечение с ипилимумаб, получаващи пембролизумаб в препоръчителната доза, въз основа на минимален период на проследяване от 30 месеца за всички пациенти.

Таблица 5: Резултати за ефикасност в KEYNOTE-001

Крайна точка	Пембролизумаб 2 mg/kg на всеки 3 седмици при пациенти, по-рано лекувани с ипилимумаб n=89	Пембролизумаб 2 mg/kg на всеки 3 седмици при пациенти, на които не е прилагано лечение с ипилимумаб n=51
Най-добър общ отговор* съгласно IRO[†]		
ОСО % (95% CI)	26% (17; 36)	35% (22; 50)
Пълен отговор	7%	12%
Частичен отговор	19%	24%
Процент на контрол на заболяването % [‡]	48%	49%
Продължителност на отговора[§]		
Медиана в месеци (диапазон)	30,5 (2,8+; 30,6+)	27,4 (1,6+; 31,8+)
% на продължаващ отговор на месец 24 [¶]	75%	71%
ПБП		
Медиана в месеци (95% CI)	4,9 (2,8; 8,3)	4,7 (2,8; 13,8)
Процент на ПБП на месец 12	34%	38%
ОП		
Медиана в месеци (95% CI)	18,9 (11, не е налично)	28,0 (14, не е налично)
Процент на ОП на месец 24	44%	56%

* Включва пациенти без измеримо заболяване на изходно ниво, съгласно независима рентгенологична оценка

† IRO = Интегрирана рентгенологична и онкологична оценка с помощта на RECIST 1.1

‡ Въз основа на най-добрия отговор, изразяващ се като стабилно заболяване или по-добър отговор

§ Въз основа на пациенти с потвърден чрез независим преглед отговор, започвайки от датата на първо документиране на отговора; n= 23 за пациенти, по-рано лекувани с ипилимумаб; n = 18 за пациенти без предшестващо лечение с ипилимумаб

¶ Въз основа на изчислението по Kaplan-Meier

Резултатите при пациентите с предшестващо лечение с ипилимумаб (n=84) и при пациентите без предшестващо лечение с ипилимумаб (n=52), които приемат пембролизумаб 10 mg/kg на всеки 3 седмици, са сходни с тези, наблюдавани при пациентите, приемащи пембролизумаб 2 mg/kg на всеки 3 седмици.

Субпопулационни анализи

BRAF мутационен статус при меланом

Извършен е подгрупов анализ, като част от окончателния анализ, на пациентите в KEYNOTE-002, които имат BRAF див тип (n=414; 77%) или BRAF мутация с предходно BRAF лечение (n=126; 23%), както е обобщено в Таблица 6.

Таблица 6: Резултати за ефикасност по BRAF мутационен статус в KEYNOTE-002

Крайна точка	BRAF див тип		BRAF мутация с предходно BRAF лечение	
	Пембролизумаб 2 mg/kg на всеки 3 седмици (n=136)	Химиотерапия (n=137)	Пембролизумаб 2 mg/kg на всеки 3 седмици (n=44)	Химиотерапия (n=42)
ПБП Коефициент на риск* (95% CI)	0,50 (0,39; 0,66)	---	0,79 (0,50; 1,25)	---
ОП Коефициент на риск* (95% CI)	0,78 (0,58; 1,04)	---	1,07 (0,64; 1,78)	---
ОСО %	26%	6%	9%	0%

* Коефициент на риск (пембролизумаб в сравнение с химиотерапия) въз основа на стратифицирания модел на Соx за пропорционалност на риска

Извършен е подгрупов анализ, като част от окончателния анализ, на пациентите в KEYNOTE-006, които имат BRAF див тип (n=525; 63%), BRAF мутация без предходно BRAF лечение (n=163; 20%) и BRAF мутация с предходно BRAF лечение (n=139; 17%), както е обобщено в Таблица 7.

Таблица 7: Резултати за ефикасност по BRAF мутационен статус в KEYNOTE-006

Крайна точка	BRAF див тип		BRAF мутация без предходно BRAF лечение		BRAF мутация с предходно BRAF лечение	
	Пембролизумаб 10 mg/kg на всеки 2 или 3 седмици (сборен)	Ипилимумаб (n=170)	Пембролизумаб 10 mg/kg на всеки 2 или 3 седмици (сборен)	Ипилимумаб (n=55)	Пембролизумаб 10 mg/kg на всеки 2 или 3 седмици (сборен)	Ипилимумаб (n=52)
ПБП Коефициент на риск* (95% CI)	0,61 (0,49; 0,76)	---	0,52 (0,35; 0,78)	---	0,76 (0,51; 1,14)	---
ОП Коефициент на риск* (95% CI)	0,68 (0,52; 0,88)	---	0,70 (0,40; 1,22)	---	0,66 (0,41; 1,04)	---
ОСО %	38%	14%	41%	15%	24%	10%

* Коефициент на риск (пембролизумаб в сравнение с ипилимумаб) въз основа на стратифицирания модел на Соx за пропорционалност на риска

PD-L1 статус при меланом

Извършен е подгрупов анализ, като част от окончателния анализ, на пациентите в KEYNOTE-002, които имат положителни резултати за PD-L1 (експресия на PD-L1 при $\geq 1\%$ от туморните и свързаните с тумора имунни клетки) спрямо пациентите с отрицателни резултати за PD-L1. Експресията на PD-L1 е изследвана ретроспективно чрез имунохистохимичен анализ с 22C3 анти-PD-L1 антители. От пациентите, подлежащи на оценка за експресия на PD-L1 (79%), 69% (n=294) имат положителни резултати за PD-L1 и 31% (n=134) имат отрицателни резултати за PD-L1. Таблица 8 обобщава резултатите за ефикасност въз основа на експресията на PD-L1.

Таблица 8: Резултати за ефикасност въз основа на експресията на PD-L1 в KEYNOTE-002

Крайна точка	Пембролизумаб 2 mg/kg на всеки 3 седмици	Химиотерапия	Пембролизумаб 2 mg/kg на всеки 3 седмици	Химиотерапия
	Положителни резултати за PD-L1		Отрицателни резултати за PD-L1	
ПБП Коефициент на риск* (95% CI)	0,55 (0,40; 0,76)	---	0,81 (0,50; 1,31)	---
ОП Коефициент на риск* (95% CI)	0,90 (0,63; 1,28)	---	1,18 (0,70; 1,99)	---
ОСО %	25%	4%	10%	8%

* Коефициент на риск (пембролизумаб в сравнение с химиотерапия) въз основа на стратифицирания модел на Соx за пропорционалност на риска

Извършен е анализ на подгрупите пациенти, като част от окончателния анализ в KEYNOTE-006, като пациентите с положителни резултати за PD-L1 (n=671; 80%) са сравнени с пациентите, при които има отрицателни резултати за PD-L1 (n=150; 18%). От пациентите, подлежащи на оценка за експресия на PD-L1 (98%), 82% имат положителни резултати за PD-L1 и 18% имат отрицателни резултати за PD-L1. Таблица 9 обобщава резултатите за ефикасност въз основа на експресията на PD-L1.

Таблица 9: Резултати за ефикасност въз основа на експресията на PD-L1 в KEYNOTE-006

Крайна точка	Пембролизумаб 10 mg/kg на всеки 2 или 3 седмици (сборен)	Ипилимумаб	Пембролизумаб 10 mg/kg на всеки 2 или 3 седмици (сборен)	Ипилимумаб
	Положителни резултати за PD-L1		Отрицателни резултати за PD-L1	
ПБП Коефициент на риск* (95% CI)	0,53 (0,44; 0,65)	---	0,87 (0,58; 1,30)	---
ОП Коефициент на риск* (95% CI)	0,63 (0,50; 0,80)	---	0,76 (0,48; 1,19)	---
ОСО %	40%	14%	24%	13%

* Коефициент на риск (пембролизумаб в сравнение с ипилимумаб) въз основа на стратифицирания модел на Соx за пропорционалност на риска

Очен меланом

При 20 участници с очен меланом, включени в KEYNOTE-001, не е съобщен обективен отговор. Стабилно заболяване е съобщено при 6 пациенти.

НДКБД

KEYNOTE-024: Контролирано изпитване на нелекувани пациенти с НДКБД

Безопасността и ефикасността на пембролизумаб са изследвани в KEYNOTE-024, многоцентрово, контролирано проучване за лечение на нелекуван преди това метастатичен НДКБД. Пациентите имат PD-L1 експресия с $\geq 50\%$ пропорционален скор на тумора (TPS), въз основа на PD-L1 IHC 22C3 pharmDx™ Kit. Пациентите са рандомизирани (1:1) да получават доза от 200 mg пембролизумаб на всеки 3 седмици (n = 154) или платина-базирана химиотерапия, по избор на изследователя (n = 151; включително пеметрексед + карбоплатин, пеметрексед + цисплатин, гемцитабин + цисплатин, гемцитабин + карбоплатин или паклитаксел + карбоплатин. Пациенти с несквамозен недребноклетъчен карцином на белия дроб могат да получат пеметрексед като поддържаща терапия). Пациентите са лекувани с пембролизумаб до настъпване на неприемлива токсичност или прогресия на заболяването. Лечението може да продължи и след прогресия на заболяването, ако пациентът е клинично

стабилен и изследователят счита, че има клинична полза. Пациентите без прогресия на заболяването могат да бъдат лекувани до 24 месеца. От проучването са изключени пациенти с EGFR или ALK геномни туморни аберации; автоимунно заболяване, което изисква системна терапия в рамките на 2-годишно лечение; заболяване, което изисква имunosупресия; или които са получили повече от 30 Gy при торакално облъчване през последните 26 седмици. Оценка на туморния статус се извършва на всеки 9 седмици. Пациентите на химиотерапия, при които съгласно независимо потвърждение има прогресия на заболяването, могат да преминат към прием на пембролизумаб.

Сред 305 пациенти в KEYNOTE-024, характеристиките на изходното ниво включват: медиана на възрастта 65 години (54% са на възраст 65 години или повече); 61% са мъже; 82% са от бялата раса, 15% са азиатци; и 35% и 65% имат съответно функционален статус 0 и 1 по ECOG. Характеристиките на заболяването са сквамозен (18%) и несквамозен (82%) НДКБД; M1 (99%) и мозъчни метастази (9%).

Първичният показател за ефикасност е ПБП, съгласно оценка от заслепен независим централизиран преглед (blinded independent central review, BICR) с помощта на RECIST 1.1. Вторичните показатели за ефикасност са ОП и ОСО (съгласно оценка от BICR с помощта на RECIST 1.1). Таблица 10 обобщава ключовите показатели за ефикасност за цялата ИТТ популация.

Таблица 10: Резултати за ефикасност в KEYNOTE-024

Крайна точка	Пембролизумаб 200 mg на всеки 3 седмици n=154	Химиотерапия n=151
ПБП		
Брой (%) на пациентите, при които възниква събитие	73 (47%)	116 (77%)
Коефициент на риск* (95% CI)	0,50 (0,37, 0,68)	
p-стойност [†]	<0,001	
Медиана в месеци (95% CI)	10,3 (6,7, NA)	6,0 (4,2, 6,2)
ОП		
Брой (%) на пациентите, при които възниква събитие	44 (29%)	64 (42%)
Коефициент на риск* (95% CI)	0,60 (0,41, 0,89)	
p-стойност [†]	0,005	
Медиана в месеци (95% CI)	Не е достигната (NA, NA)	Не е достигната (9,4, NA)
Честота на обективен отговор		
ОСО % (95% CI)	45% (37,53)	28% (21,36)
Пълен отговор %	4%	1%
Частичен отговор %	41%	27%
Продължителност на отговора[‡]		
Медиана в месеци (диапазон)	Не е достигната (1,9+, 14,5+)	6,3 (2,1+, 12,6+)
% с продължителност \geq 6 месеца	88% [§]	59% [¶]

* Коефициент на риск (пембролизумаб в сравнение с химиотерапия) въз основа на стратифицирания модел на Соx за пропорционалност на риска

[†] Въз основа на стратифициран логаритмичен рангов тест

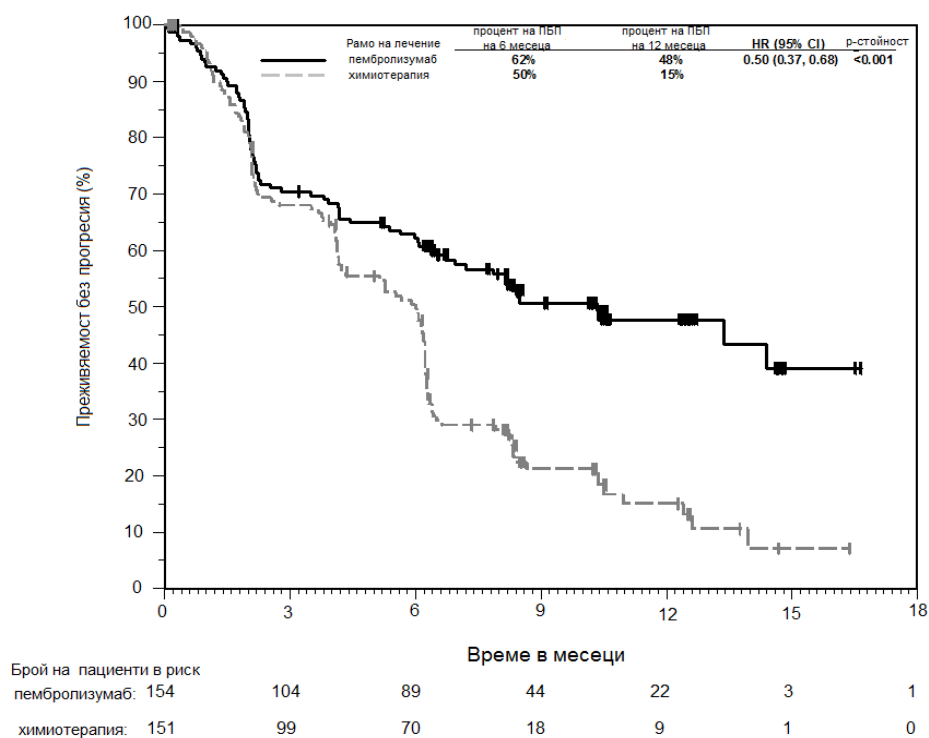
[‡] Въз основа на пациенти с най-добър общ отговор при потвърден пълен или частичен отговор

[§] Въз основа на оценките по Kaplan-Meier; включва 43 пациенти с отговор от 6 месеца или повече

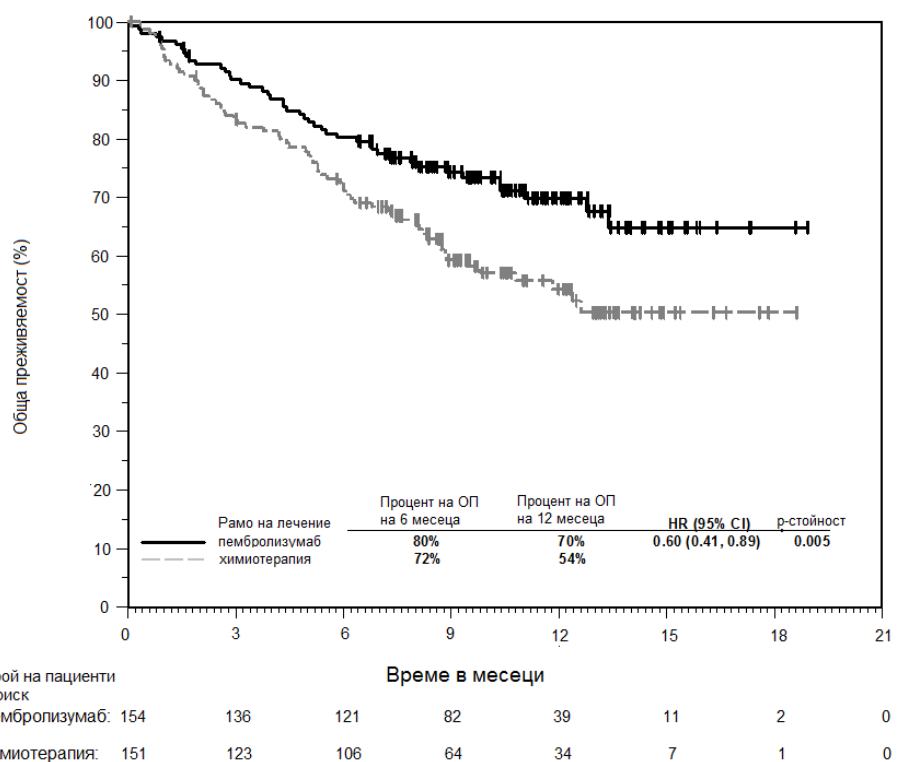
[¶] Въз основа на оценките по Kaplan-Meier; включва 16 пациенти с отговор от 6 месеца или повече

NA = не е налично

Фигура 4: Крива на Kaplan-Meier за преживяемост без прогресия в отделните терапевтични рамена в KEYNOTE-024 (intent to treat популация)



Фигура 5: Крива на Kaplan-Meier за обща преживяемост в отделните терапевтични рамена в KEYNOTE-024 (intent to treat популация)



При анализ на подгрупите при малък брой пациенти, които никога не са били пушачи, се наблюдава намалена полза от пембролизумаб по отношение на преживяемостта в сравнение с химиотерапия. Въпреки това, поради малкия брой пациенти не могат да се направят окончателни изводи от тези данни.

KEYNOTE-010: Контролирано изпитване на пациенти с НДКБД с предшестваща химиотерапия

Безопасността и ефикасността на пембролизумаб са изследвани в KEYNOTE-010, многоцентрово, отворено, контролирано проучване за лечение на авансирал НДКБД при пациенти с предшестващо лечение с платина-базирана химиотерапия. Пациентите имат PD-L1 експресия с $\geq 1\%$ TPS въз основа на PD-L1 IHC 22C3 pharmDx™ Kit. При пациенти с EGFR активираща мутация или ALK транслокация се наблюдава също прогресия на заболяването при одобрена терапия за тези мутации, преди да получат пембролизумаб. Пациентите са рандомизирани (1:1:1) за прием на пембролизумаб с доза 2 (n=344) или 10 mg/kg (n=346) на всеки 3 седмици, или доцетаксел с доза 75 mg/m² на всеки 3 седмици (n=343) до прогресия на заболяването или неприемлива токсичност. От проучването са изключени пациенти с автоимунно заболяване, заболяване, което изисква имunosупресия; или които са получили повече от 30 Gy при торакално облъчване през последните 26 седмици. Оценка на туморния статус се извършва на всеки 9 седмици.

Характеристиките на изходното ниво на тази популация включват: медиана на възрастта 63 години (42% са на възраст 65 години или повече); 61% са мъже; 72% са от бялата раса и 21% са азиатци, и 34% и 66% имат съответно Функционален Статус по ECOG 0 и 1.

Характеристиките на заболяването са сквамозен (21%) и несквамозен (70%) НДКБД; M1 (91%); стабилни мозъчни метастази (15%) и честотата на мутации е EGFR (8%) или ALK (1%).

Предшестващата терапия включва платина-базирана дублетна комбинация (100%); пациентите получават една (69%) или две, или повече (29%) терапевтични линии.

Първичните показатели за ефикасност са ОП и ПБП съгласно оценка от заслепен независим централизиран преглед (blinded independent central review, BICR) с помощта на RECIST 1.1. Вторичните показатели за ефикасност са ОСО и продължителност на отговора. Таблица 11 обобщава ключовите показатели за ефикасност за цялата популация (TPS $\geq 1\%$) и за подгрупа от пациенти с TPS $\geq 50\%$, а кривата на Kaplan-Meier за ОП (TPS $\geq 1\%$) е представена на Фигура 6.

Таблица 11: Отговор към пембролизумаб 2 или 10 mg/kg на всеки 3 седмици при пациенти с НДКБД с предшествашо лечение в KEYNOTE-010

Крайна точка	Пембролизумаб 2 mg/kg на всеки 3 седмици	Пембролизумаб 10 mg/kg на всеки 3 седмици	Доцетаксел 75 mg/m ² на всеки 3 седмици
TPS ≥ 1%			
Брой на пациентите	344	346	343
ОП			
Брой (%) на пациентите, при които възниква събитие	172 (50%)	156 (45%)	193 (56%)
Коефициент на риск* (95% CI)	0,71 (0,58; 0,88)	0,61 (0,49; 0,75)	---
p-стойност [†]	< 0,001 [‡]	< 0,001 [‡]	---
Медиана в месеци (95% CI)	10,4 (9,4; 11,9)	12,7 (10,0; 17,3)	8,5 (7,5; 9,8)
ПБП[§]			
Брой (%) на пациентите, при които възниква събитие	266 (77%)	255 (74%)	257 (75%)
Коефициент на риск* (95% CI)	0,88 (0,73; 1,04)	0,79 (0,66; 0,94)	---
p-стойност [†]	0,068	0,005	---
Медиана в месеци (95% CI)	3,9 (3,1; 4,1)	4,0 (2,6; 4,3)	4,0 (3,1; 4,2)
Обща степен на отговор[§]			
ОСО % (95% CI)	18% (14; 23)	18% (15; 23)	9% (7; 13)
Продължителност на отговора^{§,¶,р}			
Медиана в месеци (диапазон)	Не е достигната (0,7+; 20,1+)	Не е достигната (2,1+; 17,8+)	6,2 (1,4+; 8,8+)
% на продължаващ отговор	73%	72%	34%
TPS ≥ 50%			
Брой на пациентите	139	151	152
ОП			
Брой (%) на пациентите, при които възниква събитие	58 (42%)	60 (40%)	86 (57%)
Коефициент на риск* (95% CI)	0,54 (0,38; 0,77)	0,50 (0,36; 0,70)	---
p-стойност [†]	< 0,001 [‡]	< 0,001 [‡]	---
Медиана в месеци (95% CI)	14,9 (10,4; NA)	17,3 (11,8; NA)	8,2 (6,4; 10,7)
ПБП[§]			
Брой (%) на пациентите, при които възниква събитие	89 (64%)	97 (64%)	118 (78%)
Коефициент на риск* (95% CI)	0,58 (0,43; 0,77)	0,59 (0,45; 0,78)	---
p-стойност [†]	< 0,001 [‡]	< 0,001 [‡]	---
Медиана в месеци (95% CI)	5,2 (4,0; 6,5)	5,2 (4,1; 8,1)	4,1 (3,6; 4,3)
Обща степен на отговор[§]			
ОСО % [¶] (95% CI)	30% (23; 39)	29% (22; 37)	8% (4; 13)
Продължителност на отговора^{§,¶,р}			
Медиана в месеци (диапазон)	Не е достигната (0,7+; 16,8+)	Не е достигната (2,1+; 17,8+)	8,1 (2,1+; 8,8+)
% на продължаващ отговор	76%	75%	33%

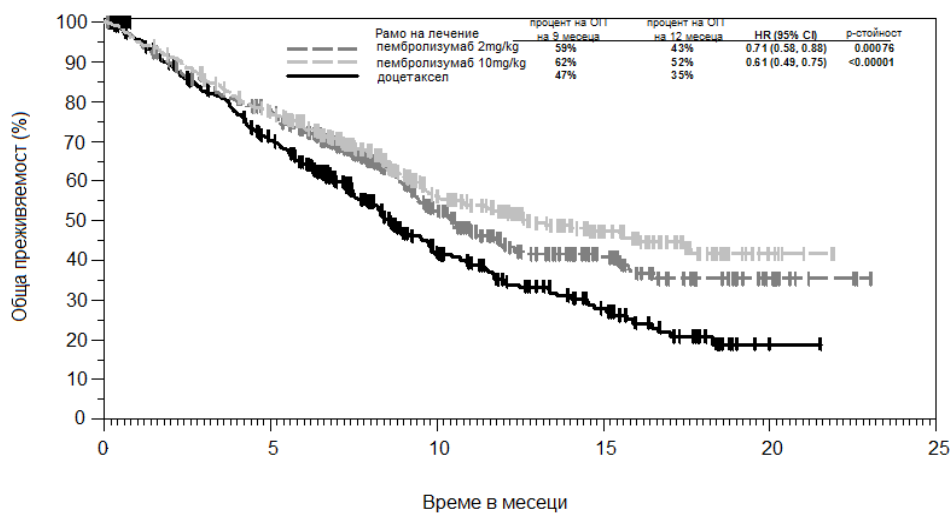
* Коефициент на риск (пембролизумаб в сравнение с доцетаксел) въз основа на стратифицирания модел на Соx за пропорционалност на риска

[†] Въз основа на стратифициран логаритмичен рангов тест

[‡] Статистически значим, въз основа на предварително определено α -ниво коригирано за разновидност

- § Оценен чрез заслепен независим централизиран преглед (blinded independent central review, BICR) с помощта на RECIST 1.1
- ¶ Всички отговори са частични отговори
- # Въз основа на пациенти, с най-добър общ отговор, като потвърден пълн или частичен отговор
- Р Включва 30, 31 и 2 пациенти с продължаващи отговори по 6 месеца или повече, в терапевтичните рамена съответно с пембролизумаб 2 mg/kg, пембролизумаб 10 mg/kg и доцетаксел
- β Включва 22, 24 и 1 пациенти с продължаващи отговори по 6 месеца или повече, в терапевтичните рамена съответно с пембролизумаб 2 mg/kg, пембролизумаб 10 mg/kg и доцетаксел

Фигура 6: Крива на Kaplan-Meier за обща преживяемост в отделните терапевтични рамена в KEYNOTE-010 (пациенти с тумор с експресия на PD-L1, с пропорционален скор $\geq 1\%$, intent-to-treat популация)



Брой на пациенти в риск	Време в месеци					
	0	5	10	15	20	25
пембролизумаб 2mg/kg	344	259	115	49	12	0
пембролизумаб 10mg/kg	346	255	124	56	6	0
доцетаксел	343	212	79	33	1	0

Резултатите за ефикасност са сходни при 2 mg/kg и 10 mg/kg терапевтични рамена на пембролизумаб. Резултатите за ефикасност по отношение на ОП са последователни, независимо от възрастта на туморната биопсия (нови спрямо архивни) въз основа на междугрупово сравнение.

При анализи на подгрупи се наблюдава намалена полза по отношение на преживяемостта с пембролизумаб в сравнение с доцетаксел при пациенти, които никога не са били пушачи или пациенти с тумори, с EGFR активиращи мутации, които са получили най-малко платина-базирана химиотерапия и тирозинкиназен инхибитор. Въпреки това, поради малкия брой пациенти, окончателни изводи не могат да се направят от тези данни.

Ефикасността и безопасността на пембролизумаб при пациенти с тумори, които не експресират PD-L1, не са установени.

Класически Ходжкинов лимфом

KEYNOTE-087 и KEYNOTE-013: Отворени проучвания при пациенти с рецидивиращ или рефрактерен класически Ходжкинов лимфом (сHL)

Ефикасността на пембролизумаб е изследвана в KEYNOTE-087 и KEYNOTE-013, две многоцентрови, отворени проучвания за лечение на 241 пациенти с сHL. В тези проучвания са включени пациенти, при които ASCT е била неуспешна и не са се повлияли от лечението с BV, които не са отговорили на условията за ASCT, защото не са могли да постигнат пълна или частична ремисия след приложената спасителна химиотерапия и не са се повлияли от лечението с BV, или при които ASCT е била неуспешна и не са получили BV. Пет участници в

проучванията не са отговорили на условията за ASCT поради причини, различни от неповлияване от спасителната химиотерапия. И в двете проучвания са включени пациенти, независимо от експресията на PD-L1. Пациенти с активен, неинфекциозен пневмонит, алогенна трансплантация в рамките на последните 5 години (или > 5 години, но с GVHD), активно аутоимунно заболяване или заболяване, което изисква имunosупресия, не са допуснати за участие в изпитванията. Пациентите получават пембролизумаб 200 mg на всеки 3 седмици (n = 210; KEYNOTE-087) или 10 mg/kg на всеки 2 седмици (n = 31; KEYNOTE-013) до неприемлива токсичност или документирана прогресия на заболяването.

Сред пациентите, участващи в KEYNOTE-087, характеристиките на изходно ниво са медиана на възрастта 35 години (9% на възраст 65 години или по-възрастни); 54% мъже; 88% от бялата раса; и 49% и 51% имат функционален статус по ECOG съответно 0 и 1. Медианата на броя на предходните линии на терапия, прилагани за лечение на сНЛ, е 4 (диапазон от 1 до 12). Осемдесет и един процента са рефрактерни на поне една предходна терапия, включително и 35%, които са били рефрактерни на лечение от първа линия. Шестдесет и един процента от пациентите са имали авто-SCT, 38% не са отговаряли на условията за трансплантация; 17% не са лекувани предходно с брентуксимаб ведотин; и 36% от пациентите са с предходна лъчева терапия. Подвидовете заболявания са 80% нодуларна склероза, 11% смесеноклетъчен, 4% с лимфоцитно преобладаване и 2% с лимфоцитно изчерпване.

Сред пациентите, участващи в KEYNOTE-013, характеристиките на изходно ниво са медиана на възрастта 32 години (7% на възраст 65 години или по-възрастни), 58% мъже, 94% от бялата раса; и 45% и 55% имат функционален статус по ECOG съответно 0 и 1. Медианата на броя на предходните линии на терапия, прилагани за лечение на сНЛ, е 5 (диапазон 2-15). Осемдесет и седем процента са рефрактерни на поне една предходна терапия, включително и 39%, които са били рефрактерни на лечение от първа линия. Седемдесет и четири процента от пациентите са имали авто-SCT, 26% не са отговаряли на условията за трансплантация и 42% от пациентите са с предходна лъчева терапия. Подвидовете заболявания са 97% нодуларна склероза и 3% смесеноклетъчен.

Основните показатели за ефикасност (OCO и CRR) са оценени от заслепен независим централен преглед в съответствие с ревизираните през 2007 критерии на Международната работна група (MPG). Вторичните показатели за ефикасност са продължителност на отговора, ПБП и ОП. Отговорът е оценен в KN087 и KN013 на всеки 12 и 8 седмици, съответно, като първото планирано оценяване след изходното ниво е на седмица 12. Резултатите за ефикасността са обобщени в Таблица 12.

Таблица 12: Резултати за ефикасността при KEYNOTE-087 и KEYNOTE-013

	KEYNOTE-087^a	KEYNOTE-013^b
Крайна точка	Пембролизумаб 200 mg на всеки 3 седмици n=210	Пембролизумаб 10 mg/kg на всеки 2 седмици n=31
Честота на обективен отговор^b		
ОСО % (95% CI)	69% (62,3; 75,2)	58% (39,1; 75,5)
Пълна ремисия	22%	19%
Частична ремисия	47%	39%
Продължителност на отговора^b		
Медиана в месеци (диапазон)	11,1 (0,0+; 11,1) ^f	Не е достигната (0,0+; 26,1+) ^d
% с продължителност ≥ 6 месеца	76% ^e	80% ^ж
% ^с продължителност ≥ 12 месеца	---	70% ^з
Време до отговор		
Медиана в месеци (диапазон)	2,8 (2,1; 8,8) ^г	2,8 (2,4; 8,6) ^д
ПБП^b		
Брой (%) на пациентите, при които възниква събитие	70 (33%)	18 (58%)
Медиана в месеци (95% CI)	11,3 (10,8; Не е достигната)	11,4 (4,9; 27,8)
Процент на ПБП на месец 6	72%	66%
Процент на ПБП на месец 9	62%	---
Процент на ПБП на месец 12	---	48%
ОП		
Брой (%) на пациентите, при които възниква събитие	4 (2%)	4 (13%)
Процент на ОП на месец 6	99,5%	100%
Процент на ОП на месец 12	97,6%	87,1%

^a Медиана на времето на проследяване от 10,1 месеца

^b Медиана на времето на проследяване от 28,7 месеца

^b Оценен от заслепен независим централен преглед в съответствие с ревизираните критерии от 2007 на Международната работна група (MRG) чрез ПЕТ КТ сканирания

^f Въз основа на отговорили пациенти (n=145) чрез независим преглед

^d Въз основа на отговорили пациенти (n=18) чрез независим преглед

^e Въз основа на анализ по Kaplan-Meier; включва 31 пациенти с отговор от 6 месеца или повече

^ж Въз основа на анализ по Kaplan-Meier; включва 9 пациенти с отговор от 6 месеца или повече

^з Въз основа на анализ по Kaplan-Meier; включва 7 пациенти с отговор от 12 месеца или повече

Безопасност и ефикасност при пациенти в старческа възраст

Общо 20 пациенти с cHL ≥ 65 години са лекувани с пембролизумаб в проучванията KEYNOTE-087 и KEYNOTE-013. Данните от тези пациенти са твърде ограничени, за да се направи заключение за безопасността и ефикасността при тази популация.

Уротелиален карцином

KEYNOTE-045: Контролирано изпитване при пациенти с уротелиален карцином, които са получили предходна платина-базирана химиотерапия

Безопасността и ефикасността на пембролизумаб са оценени в KEYNOTE-045, многоцентрово, рандомизирано (1:1), контролирано проучване за лечение на локално авансирал или метастатичен уротелиален карцином при пациенти с прогресия на заболяването по време на или след платина-базирана химиотерапия. Пациентите трябва да са получили платина-базирана схема от първа линия, за локално авансирало/метастатично заболяване или като неoadювантно/адювантно лечение, с рецидив/прогресия ≤12 месеца след завършване на терапията. Пациентите са рандомизирани (1:1), за прием на KEYTRUDA 200 mg на всеки

3 седмици (n=270) или, по избор на изследователя, за някоя от следните химиотерапевтични схеми, прилагани интравенозно на всеки 3 седмици (n=272): паклитаксел 175 mg/m² (n = 84), доцетаксел 75 mg/m² (n=84) или винфлунин 320 mg/m² (n=87). Пациентите са лекувани с пембролизумаб до неприемлива токсичност или прогресия на заболяването. Лечението може да продължи и след прогресия, ако пациентът е клинично стабилен и изследователят счита, че той получава клинична полза. Пациентите без прогресия на заболяването могат да бъдат лекувани до 24 месеца. От проучването са изключени пациенти с автоимунно заболяване, заболяване, което изисква имunosупресия, и пациенти с повече от 2 предходни линии на системна химиотерапия за метастатичен уротелиален карцином. Пациентите с функционален статус 2 по ECOG трябва да имат хемоглобин ≥ 10 g/dl, не трябва да имат чернодробни метастази и трябва да са получили последната доза от последно приложената химиотерапевтична схема ≥ 3 месеца преди включването. Оценката на туморния статус се извършва 9 седмици след първата доза, след това на всеки 6 седмици през първата година, и на всеки 12 седмици след това.

Сред 542 рандомизирани пациенти в KEYNOTE-045, характеристиките на изходно ниво са: медиана на възрастта 66 години (диапазон: 26 до 88), 58% на възраст 65 или повече години; 74% мъже; 72% от бялата раса и 23% от азиатски произход; 56% с функционален статус по ECOG 1 и 1% функционален статус по ECOG 2; и 96% M1 заболяване, и 4% M0 заболяване. Осемдесет и седем процента от пациентите са имали висцерални метастази, включително 34% с чернодробни метастази. Осемдесет и шест процента са имали първичен тумор в долния тракт, а 14% са с първичен тумор в горния тракт. Петнадесет процента от пациентите са имали прогресия на заболяването след предходна платина-базирана неоадювантна или адювантна химиотерапия. Двадесет и един процента са получили 2 предшестващи системни схеми в условията на метастази. Седемдесет и шест процента от пациентите са получили преди това цисплатин, 23% са получили преди това карбоплатин и 1% са лекувани с други платина-базирани схеми.

Първичните резултати за ефикасност са ОП и ПБП, оценени чрез BICR, използвайки RECIST v1.1. Измерителите на вторичните резултати за ефикасност са ОСО (оценени чрез BICR с използване на RECIST v1.1) и продължителност на отговора. Таблица 13 обобщава ключовите показатели за ефикасност на ГТТ популацията. Кривата на Kaplan-Meier за ОП е изобразена на Фигура 7. Проучването демонстрира статистически значимо подобрене на ОП и ОСО при пациенти, рандомизирани на пембролизумаб, в сравнение с химиотерапията. Липсва статистически значима разлика между пембролизумаб и химиотерапията по отношение на ПБП.

Таблица 13: Отговор към пембролизумаб 200 mg на всеки 3 седмици при пациенти с уротелиален карцином, с предшестваща химиотерапия в KEYNOTE-045

Крайна точка	Пембролизумаб 200 mg на всеки 3 седмици n=270	Химиотерапия n=272
ОП		
Брой (%) пациенти със събитие	155 (57%)	179 (66%)
Коефициент на риск* (95% CI)	0,73 (0,59; 0,91)	
p-стойност [†]	0,002	
Медиана в месеци (95% CI)	10,3 (8,0; 11,8)	7,4 (6,1; 8,3)
ПБП[‡]		
Брой (%) пациенти със събитие	218 (81%)	219 (81%)
Коефициент на риск * (95% CI)	0,98 (0,81; 1,19)	
p-стойност [†]	0,416	
Медиана в месеци (95% CI)	2,1 (2,0; 2,2)	3,3 (2,3; 3,5)
Честота на обективен отговор[‡]		
ОСО % (95% CI)	21% (16; 27)	11% (8; 16)
p-стойност [§]	0,001	
Пълен отговор	7%	3%
Частичен отговор	14%	8%
Стабилно заболяване	17%	34%
Продължителност на отговор^{‡,¶}		
Медиана в месеци (диапазон)	Не е достигната (1,6+; 15,6+)	4,3 (1,4+; 15,4+)
Брой пациенти (% [#]) с продължителност ≥6 месеца	41 (78%)	7 (40%)
Брой пациенти (% [#]) с продължителност ≥12 месеца	14 (68%)	3 (35%)

* Коефициент на риск (пембролизумаб в сравнение с химиотерапия), въз основа на стратифицирания модел на Cox за пропорционалност на риска

[†] Въз основа на стратифициран логаритмичен рангов тест

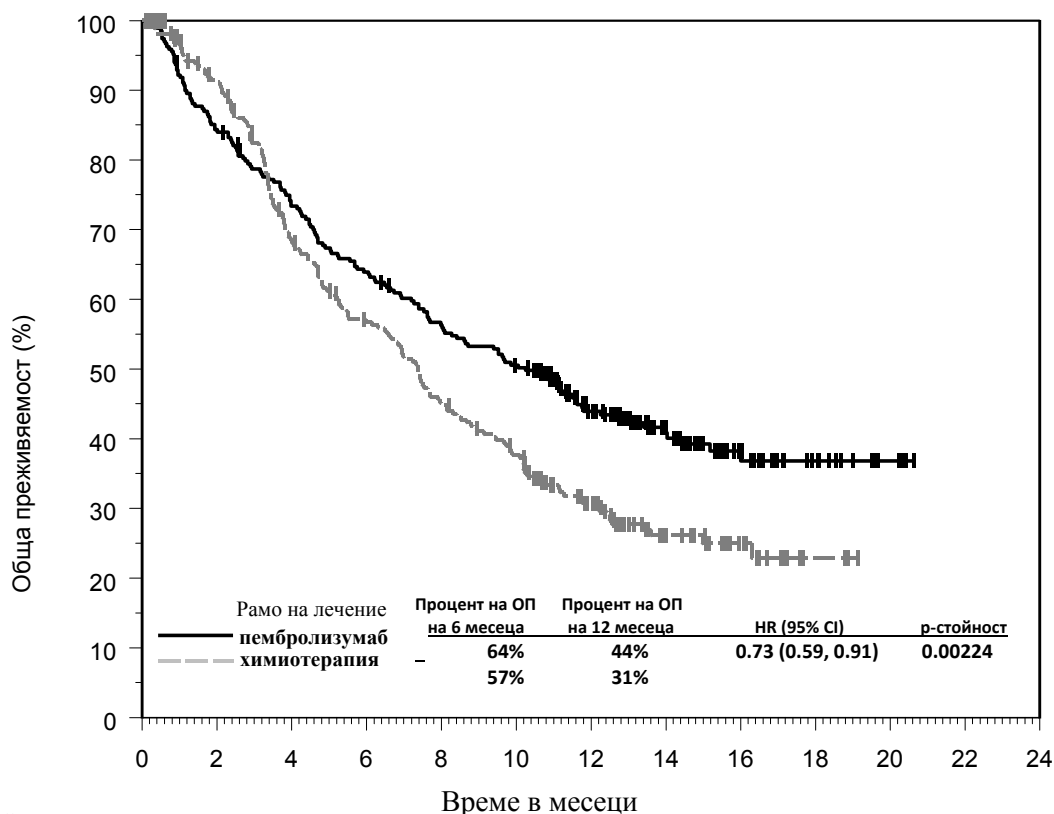
[‡] Оценен чрез VCR с помощта на RECIST 1.1

[§] Въз основа на метода на Miettinen и Nurminen

[¶] Въз основа на пациенти с най-добър общ отговор при потвърден пълен или частичен отговор

[#] Въз основа на оценката на Kaplan-Meier

Фигура 7: Крива на Kaplan-Meier за обща преживяемост в отделните терапевтични рамена в KEYNOTE-045 (intent to treat популация)



Брой на пациенти в риск	Време в месеци												
пембролизумаб:	270	226	194	169	147	131	87	54	27	13	4	0	0
химиотерапия:	272	232	171	138	109	89	55	27	14	3	0	0	0

Извършен е анализ в KEYNOTE-045 при пациенти, при които за PD L1 е наблюдаван Комбиниран положителен скор (Combined Positive Score, CPS) <10% [пембролизумаб: n=186 (69%) спрямо химиотерапия: n=176 (65%)] или ≥10% [пембролизумаб: n = 74 (27%) спрямо химиотерапия: n=90 (33%)] в рамото на лечение с пембролизумаб и в рамото на лечение с химиотерапия (вж. Таблица 14).

Таблица 14: ОП въз основа на експресията на PD-L1

PD-L1 експресия	Пембролизумаб	Химиотерапия	Коефициент на риск* (95% CI)
	ОП въз основа на експресията на PD-L1		
	Брой събития (брой пациенти)		
<10%	106 (186)	116 (176)	0,80 (0,61; 1,05)
≥10%	44 (74)	60 (90)	0,57 (0,37; 0,88)

* Коефициент на риска (пембролизумаб в сравнение с химиотерапия), въз основа на стратифицирания модел на Cox за пропорционалност на риска

Съобщаваните от пациентите резултати (Patient-reported outcomes, PROs) са оценени с помощта на EORTC QLQ-C30. Удължено време до влошаване по EORTC QLQ-C30 общ здравен статус/QoL е наблюдавано при пациенти, лекувани с пембролизумаб в сравнение с химиотерапия по избор на изследователя (HR 0,70, 95% CI 0,55-0,90). За 15 седмици на проследяване, пациентите, лекувани с пембролизумаб, имат стабилен общ здравен статус/QoL, докато тези, лекувани с химиотерапия, избрана от изследователя, имат спад в общия здравен

статус/QoL. Тези резултати трябва да бъдат интерпретирани в контекста на плана на отвореното проучване и следователно да се разглеждат внимателно.

KEYNOTE-052: Отворено изпитване при пациенти с уротелиален карцином, които не отговарят на условията за цисплатин-базирана химиотерапия

Безопасността и ефикасността на пембролизумаб са изследвани в KEYNOTE-052, многоцентрово, отворено проучване за лечение на локално авансирал или метастатичен уротелиален карцином при пациенти, които не отговарят на условията за цисплатин-базирана химиотерапия. Пациентите получават пембролизумаб с доза 200 mg на всеки 3 седмици до неприемлива токсичност или прогресия на заболяването. Лечението може да продължи и след прогресията, ако пациентът е клинично стабилен и изследователят счита, че при него има клинична полза. Пациентите без прогресия на заболяването могат да бъдат лекувани до 24 месеца. Проучването изключва пациенти с автоимунно заболяване или заболяване, което изисква имunosупресия. Оценката на туморния статус се извършва 9 седмици след първата доза, след това на всеки 6 седмици през първата година, и на всеки 12 седмици след това.

Сред 370 пациенти с уротелиален карцином, които не отговарят на условията за цисплатин-базирана химиотерапия, изходните характеристики са: медиана на възрастта 74 години (82% на възраст 65 или повече години); 77% мъже; и 89% от бялата раса и 7% от азиатски произход. Осемдесет и седем процента са имали M1 заболяване, а 13% са имали M0 заболяване. Осемдесет и пет процента от пациентите имат висцерални метастази, включително 21% с чернодробни метастази. Причините за несъответствие с условията за цисплатин включват: креатининов клирънс на изходно ниво <60 ml/min (50%), функционален статус по ECOG 2 (32%), функционален статус по ECOG 2 и креатининов клирънс на изходно ниво <60 ml/min (9%) и други (сърдечна недостатъчност клас III, периферна невропатия степен 2 или по-голяма и загуба на слуха степен 2 или по-голяма, 9%). Деветдесет процента от пациентите не са лекувани преди това, а 10% са получавали предходна адювантна или неoadювантна платина-базирана химиотерапия. Осемдесет и един процента имат първичен тумор в долния тракт, а 19% от пациентите имат първичен тумор в горния тракт.

Първичният измерител на резултата за ефикасност е OCO, оценен чрез BICR, използвайки RECIST 1.1. Вторичните измерители на резултата за ефикасност са продължителност на отговора, ПБП и ОП. Таблица 15 обобщава ключовите измерители за ефикасност за популацията в проучването, въз основа на медианата на времето на проследяване 9,5 месеца за всички пациенти.

Таблица 15: Отговор към пембролизумаб 200 mg на всеки 3 седмици при пациенти с уротелиален карцином, които не отговарят на условията за цисплатин-базирана химиотерапия в KEYNOTE-052

Крайна точка	n=370
Честота на обективен отговор*	
ОСО % (95% CI)	29% (25; 34)
Степен на контрол на заболяването [†]	47%
Пълен отговор	7%
Частичен отговор	22%
Стабилно заболяване	18%
Продължителност на отговора	
Медиана в месеци (диапазон)	Не е достигнат (1,4+; 19,6+)
% с продължителност ≥ 6 месеца	82% [‡]
Време до отговор	
Медиана в месеци (диапазон)	2,1 (1,3; 9,0)
ПБП*	
Медиана в месеци (95% CI)	2,3 (2,1; 3,4)
Процент на ПБП на месец 6	34%
ОП*	
Медиана в месеци (95% CI)	11,0 (10,0; 13,6)
Процент на ОП на месец 6	67%

* Оценена чрез BICR с помощта на RECIST 1.1

[†] Въз основа на най-добрия отговор на стабилно заболяване или по-добре

[‡] Въз основа на оценките на Kaplan-Meier; включва 77 пациенти с отговор от 6 месеца или повече

Анализ е извършен в KEYNOTE-052 при пациенти с PD-L1 CPS <10% (n = 251; 68%) или ≥10% (n = 110; 30%) (вж. Таблица 16).

Таблица 16: ОСО според PD-L1 експресия

PD-L1 експресия	ОСО % според PD-L1 експресия* (95% CI)
	Пембролизумаб
<10%	21 (16,2; 26,7)
≥10%	47 (37,7; 57,0)

* BICR-RECIST 1.1

Педиатрична популация

Европейската агенция по лекарствата отлага задължението за предоставяне на резултатите от проучванията с пембролизумаб в една или повече подгрупи на педиатричната популация при лечение на всички заболявания, включени в категорията на злокачествените неоплазми (с изключение на заболявания на нервната система, хемопоеичната и лимфоидната тъкан) (вж. точка 4.2 за информация относно употреба в педиатрията).

5.2 Фармакокинетични свойства

Фармакокинетиката на пембролизумаб е проучена при 2 993 пациенти с метастатичен или неоперабилен меланом НДКБД или карцином, които приемат дози в диапазона от 1 до 10 mg/kg на всеки 2 или 3 седмици.

Абсорбция

Дозата пембролизумаб се прилага по интравенозен път и поради това има незабавна и пълна бионаличност.

Разпределение

В съответствие с ограниченото извънсъдово разпределение, обемът на разпределение на пембролизумаб в стационарно състояние е малък (~7,5 l; CV: 20%). Както се очаква за антителата, пембролизумаб не се свързва по специфичен начин с плазмените протеини.

Биотрансформация

Пембролизумаб се катаболизира по неспецифични пътища. Метаболизмът не играе роля при неговия клирънс.

Елиминиране

Системният клирънс на пембролизумаб е ~0,2 l/ден (CV: 37%) и крайният полуживот ($t_{1/2}$) е ~25 дни (CV: 38%).

Линейност/нелинейност

Експозицията на пембролизумаб, изразена чрез пиковата концентрация (C_{max}) или площта под кривата на концентрация/време (AUC), нараства пропорционално на дозата в рамките на дозовия диапазон, при които има ефикасност. Установено е, че при многократно прилагане клирънсът на пембролизумаб не зависи от времето, а системното кумулиране е приблизително 2,1 пъти по-високо при приложение на всеки 3 седмици. Концентрации, близки до тези в стационарно състояние на пембролизумаб, се постигат след 18 седмици. Медианата на най-ниските концентрации в стационарно състояние (C_{min}) на седмица 18 е приблизително 21 $\mu\text{g/ml}$ при доза 2 mg/kg на всеки 3 седмици и 28 $\mu\text{g/ml}$ при доза 200 mg на всеки 3 седмици. Медианата на площта под кривата концентрация-време в стационарно състояние в продължение на 3 седмици ($AUC_{0-3 \text{ седмици}}$) е 658 $\mu\text{g}\cdot\text{ден/ml}$ при доза 2 mg/kg на всеки 3 седмици и 876 $\mu\text{g}\cdot\text{ден/ml}$ при доза 200 mg на всеки 3 седмици.

След прилагане на пембролизумаб в доза 200 mg на всеки 3 седмици при пациенти с cHL, наблюдаваната медиана на C_{min} в стационарно състояние е до 40% по-висока от тази при други видове тумори, лекувани със същата доза. Въпреки това, диапазонът на най-ниските концентрации е подобен. Няма значими разлики в медианата на C_{max} между cHL и други видове тумори. Въз основа на наличните данни за безопасност при cHL и други видове тумори, тези разлики не са клинично значими.

Специални популации

Ефектите на различните ковариати върху фармакокинетиката на пембролизумаб са оценени в популационни фармакокинетични анализи. Следните фактори нямат клинично значим ефект върху клирънса на пембролизумаб: възраст (диапазон 15 - 94 години), пол, раса, бъбречно увреждане в лека или умерена степен, чернодробно увреждане в лека степен и туморно натоварване. Връзката между телесното тегло и клирънса подкрепя прилагането както на фиксирана доза, така и дозиране на база телесно тегло, осигуряващи подходящ и сходен контрол на експозицията.

Бъбречно увреждане

Ефектът на бъбречното увреждане върху клирънса на пембролизумаб е оценен чрез популационни фармакокинетични анализи при пациенти с бъбречно увреждане в лека или умерена степен в сравнение с пациенти с нормални бъбречни функции. Не са установени клинично значими разлики в клирънса на пембролизумаб между пациенти с бъбречно увреждане в лека или умерена степен и пациенти с нормални бъбречни функции. Пембролизумаб не е проучен при пациенти с бъбречно увреждане в тежка степен.

Чернодробно увреждане

Ефектът на чернодробното увреждане върху клирънса на пембролизумаб е оценен чрез популационни фармакокинетични анализи при пациенти с чернодробно увреждане в лека

степен (определено по критериите за чернодробна дисфункция на Националния онкологичен институт на САЩ) в сравнение с пациенти с нормална чернодробна функция. Не са установени клинично значими разлики в клирънса на пембролизумаб между пациенти с чернодробно увреждане в лека степен и пациенти с нормална чернодробна функция. Пембролизумаб не е проучен при пациенти с чернодробно увреждане в умерена или тежка степен (вж. точка 4.2).

5.3 Предклинични данни за безопасност

Безопасността на пембролизумаб е оценена в 1-месечно проучване и 6-месечно проучване за токсичност при многократно прилагане при дългоопашати макаци, на които интравенозно са прилагани дози от 6, 40 или 200 mg/kg веднъж седмично в 1-месечното проучване и веднъж на всеки две седмици в 6-месечното проучване, последвано от 4-месечен период без лечение. Не са наблюдавани находки с токсикологично значение, като в двете проучвания нивото, при което не се наблюдават нежелани реакции (NOAEL), е ≥ 200 mg/kg, което е 19 пъти експозицията при хора в най-високата клинично изследвана доза (10 mg/kg).

Не са провеждани репродуктивни проучвания при животни с пембролизумаб. Смята се, че PD-1/PD-L1 пътят участва в поддържане на поносимостта към фетуса по време на бременността. В модели на бременност при мишки е доказано, че блокирането на PD-L1 сигнализацията нарушава поносимостта към фетуса и води до увеличаване на случаите на загуба на фетуса.

Не са провеждани проучвания за фертилитета при животни с пембролизумаб. В 1-месечно и 6-месечно токсикологично проучване с многократно прилагане при маймуни не се забелязват ефекти в мъжките и женски репродуктивни органи. Много от животните в тези проучвания обаче не са полово зрели.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

L-хистидин
L-хистидин хидрохлорид монохидрат
Захароза
Полисорбат 80
Вода за инжекции

6.2 Несъвместимости

При липса на проучвания за несъвместимости, този лекарствен продукт не трябва да се смесва с други лекарствени продукти, с изключение на посочените в точка 6.6.

6.3 Срок на годност

Неотворен флакон
2 години

След приготвяне на инфузията

От микробиологична гледна точка, продуктът трябва незабавно да се използва след разреждане. Разределеният разтвор не трябва да се замразява. Ако разтворът не се използва незабавно, доказана е химична и физична стабилност при употреба на KEYTRUDA за 24 часа при температура от 2°C до 8°C. Това 24-часово задържане може да включва съхранение до 6 часа при стайна температура (равна на или по-ниска от 25°C). При съхранение в хладилник флаконите и/или интравенозните сакове трябва да се оставят да достигнат стайна температура преди употреба.

6.4 Специални условия на съхранение

Да се съхранява в хладилник (2°C-8°C).

Да не се замразява.

Да се съхранява в оригиналната опаковка, за да се предпази от светлина.

За условията на съхранение след разреждане на лекарствения продукт вижте точка 6.3.

6.5 Вид и съдържание на опаковката

4 ml концентрат във флакон 10 ml от стъкло тип I, със сива хлорбутилова запушалка с покритие и алуминиева обкатка с отчупващо се тъмно синьо капаче, съдържащ 100 mg пембролизумаб.

Всяка опаковка съдържа един флакон.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа

Приготвяне и приложение на инфузията

- Не разклащайте флакона.
- Оставете флакона да се temperира до стайна температура (равна на или по-ниска от 25°C).
- Преди разреждане, флаконът с течност може да се извади от хладилника (температура равна на или по-ниска от 25°C) за срок до 24 часа.
- Лекарствените продукти за парентерално приложение трябва да се проверяват визуално за наличие на частици и промяна в цвета преди приложение. Концентратът е бистър до слабо опалесциращ, безцветен до бледожълт разтвор. Ако се наблюдават видими частици, изхвърлете флакона.
- Изтеглете необходимия обем до 4 ml (100 mg) от концентрата и прехвърлете в интравенозен сак, съдържащ натриев хлорид 9 mg/ml (0,9%) или глюкоза 50 mg/ml (5%), за да подготвите разреден разтвор с крайна концентрация от 1 до 10 mg/ml. Всеки флакон съдържа излишък от 0,25 ml (общо съдържание на флакон 4,25 ml), за да се осигури необходимият обем от 4 ml концентрат. Смесете разредения разтвор чрез внимателно обръщане.
- От микробиологична гледна точка продуктът трябва незабавно да се използва след разреждане. Разреденият разтвор не трябва да се замразява. Ако разтворът не се използва незабавно, доказана е химична и физична стабилност при употреба на KEYTRUDA за 24 часа при температура от 2°C до 8°C. Това 24-часово задържане може да включва съхранение до 6 часа при стайна температура (равна на или по-ниска от 25°C). При съхранение в хладилник, флаконите и/или интравенозните сакове трябва да се оставят да достигнат стайна температура преди употреба. Приложете инфузионния разтвор по интравенозен път в продължение на 30 минути, като използвате стерилен, апирогенен вграден или допълнителен филтър с ниско протеинно свързване 0,2 до 5 µm.
- Не прилагайте едновременно други лекарствени продукти през същата инфузионна линия.
- KEYTRUDA е само за еднократна употреба. Изхвърлете неизполваната част, оставаща във флакона.

Неизползваният лекарствен продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

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

Обединено кралство

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/15/1024/002

9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Дата на първо разрешаване: 17 юли 2015 г.

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

Подробна информация за този лекарствен продукт е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <http://www.ema.europa.eu>.

ПРИЛОЖЕНИЕ II

- A. ПРОИЗВОДИТЕЛ НА БИОЛОГИЧНО АКТИВНОТО ВЕЩЕСТВО И ПРОИЗВОДИТЕЛ, ОТГОВОРЕН ЗА ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ**
- B. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА ДОСТАВКА И УПОТРЕБА**
- B. ДРУГИ УСЛОВИЯ И ИЗИСКВАНИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**
- Г. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА БЕЗОПАСНА И ЕФЕКТИВНА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

А. ПРОИЗВОДИТЕЛ НА БИОЛОГИЧНО АКТИВНОТО ВЕЩЕСТВО И ПРОИЗВОДИТЕЛ, ОТГОВОРЕН ЗА ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ

Име и адрес на производителя на биологично активното вещество

AstraZeneca Pharmaceuticals LP,
Frederick Manufacturing Center (FMC)
633 Research Court
Frederick, Maryland (MD) 21703
Съединени щати (САЩ)

Boehringer Ingelheim (BIB)
Pharma GmbH & Co. KG
Birkendorfer Straße 65
88397 Biberach an der Riss
Германия

Име и адрес на производителя, отговорен за освобождаване на партидите

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

Б. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА ДОСТАВКА И УПОТРЕБА

Лекарственият продукт се отпуска по ограничено лекарско предписание (вж. Приложение I: Кратка характеристика на продукта, точка 4.2)

В. ДРУГИ УСЛОВИЯ И ИЗИСКВАНИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

• Периодични актуализирани доклади за безопасност

Изискванията за подаване на периодични актуализирани доклади за безопасност за този лекарствен продукт са посочени в списъка с референтните дати на Европейския съюз (EURD списък), предвиден в чл. 107в, ал. 7 от Директива 2001/83/ЕО, и във всички следващи актуализации, публикувани на европейския уебпортал за лекарства.

Притежателят на разрешението за употреба трябва да подаде първия периодичен актуализиран доклад за безопасност за този продукт в срок от 6 месеца след разрешаването за употреба.

Г. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА БЕЗОПАСНА И ЕФЕКТИВНА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

• План за управление на риска (ПУР)

ПРУ трябва да извършва изискваните дейности и действия, свързани с проследяване на лекарствената безопасност, посочени в одобрения ПУР, представен в Модул 1.8.2 на разрешението за употреба, както и при всички следващи съгласувани актуализации на ПУР.

Актуализиран ПУР трябва да се подава:

- по искане на Европейската агенция по лекарствата;
- винаги, когато се изменя системата за управление на риска, особено в резултат на получаване на нова информация, която може да доведе до значими промени в

съотношението полза/риск, или след достигане на важен етап (във връзка с проследяване на лекарствената безопасност или свеждане на риска до минимум).

- **Допълнителни мерки за свеждане на риска до минимум**

ПРУ трябва да съгласува съдържанието и формата на обучителната програма, включително и средствата за комуникация, условията на разпространение, както и всички други аспекти на програмата с националните компетентни органи, преди пускането на пазара на KEYTRUDA във всяка държава-членка.

Обучителната програма е насочена към повишаване на осведомеността на лекарите за потенциални:

- имуномедирирани нежелани реакции
 - реакции, свързани с инфузията
- свързани с приложението на KEYTRUDA и за това как да се овладяват и да се повиши информираността на пациентите и/или на полагащите грижи за тях за признаците и симптомите, свързани с ранното разпознаване/идентифициране на тези нежелани реакции.

ПРУ трябва да гарантира, че във всяка държава-членка, където KEYTRUDA се предлага на пазара, всички медицински специалисти и пациенти/полагащите грижа за тях, които се очаква да предписват и използват KEYTRUDA имат достъп до/получават следния обучителен пакет:

- Обучителен материал за медицинските специалисти
- Обучителен материал за пациента

Обучителният материал за медицински специалисти трябва да съдържа:

- Кратка характеристика на продукта
- Брошура за медицинските специалисти с често задавани въпроси

Брошурата за медицинските специалисти с често задавани въпроси, трябва да съдържа следните ключови елементи:

Списък с важните имуносвързани нежелани реакции (исНЛР) и техните симптоми, включително предпазни мерки и лечение, както е посочено в точка 4.4 на Кратката характеристика на продукта :

- исНЛР
 - Пневмонит
 - Колит
 - Хепатит
 - Нефрит
 - Тежки ендокринопатии, включително хипофизит (включително хипопитуитаризъм и вторична надбъбречна недостатъчност), захарен диабет тип 1, диабетна кетоацидоза, хипотиреоидизъм, хипертиреоидизъм и тироидит
 - Тежки кожни реакции, включително синдром на Stevens-Johnson (SJS) и токсична епидермална некролиза (TEN)
 - Други исНЛР, включително: увеит, миозит, миокардит, панкреатит, синдром на Guillain-Barré, отхвърляне на трансплантиран солиден орган след лечение с пембролизумаб при реципиенти на донорни органи
 - Потенциален риск от „Тежки усложнения при алогенна трансплантация на стволови клетки при пациенти, при които преди това е прилаган пембролизумаб за злокачествени хематологични заболявания“
 - Реакции, свързани с инфузията
- Подробности за това как да се минимизират опасенията, свързани с безопасността чрез подходящо наблюдение и овладяване
- Напомняне за разпространение на Информационната брошура за пациента и Сигналната карта на пациента

Обучителния материал за пациента трябва да съдържа:

- Информационна брошура за пациента
- Сигнална карта на пациента

Информационната брошура за пациента и Сигналната карта на пациента трябва да съдържат следните ключови елементи:

- Описание на основните признаци и симптоми на исНЛР и важноста да се информира незабавно лекуващия лекар, ако симптомите се появят
- Важноста да не се правят опити за самолечение на които и да е от симптомите, без преди това да се консултира със своя медицински специалист
- Информация, че пациентите, лекувани с пембролизумаб, на които след това им предстои трансплантация на стволови клетки от донор (алогенна), могат да получат усложнения при трансплантацията, които могат да бъдат тежки и да доведат до смърт, и за това че техният лекар ще ги следи за тези усложнения. Тези пациенти трябва да информират своите лекари при трансплантацията, че те са получавали пембролизумаб в миналото.
- Важноста на постоянното носене на Сигналната карта на пациента и да бъде показвана при всяко посещение при медицински специалисти, различни от лекуващия лекар (напр. медицински специалисти от спешна помощ).

Тази карта напомня на пациентите за основните симптоми, които трябва да се съобщават незабавно на лекаря/медицинската сестра. Също така съдържа напомняне да се въведат данните за контакт на лекуващия лекар и да се предупреждават останалите лекари, че пациентът се лекува с KEYTRUDA.

- **Задължение за провеждане на мерки след разрешаване за употреба**

В определения срок ПРУ трябва да изпълни следните мерки:

Описание	Срок
1. Постмаркетингово проучване за ефикасност (PAES): ПРУ трябва да подаде окончателен доклад от проучването P087, фаза II клинично изпитване на МК-3475 (пембролизумаб) при пациенти с рецидивиращ или рефрактерен (P/P) класически Ходжкинов лимфом (сНЛ) — Окончателен доклад на проучването	Трето тримесечие на 2021 г.
2. Постмаркетингово проучване за ефикасност (PAES): ПРУ трябва да подаде окончателен доклад от проучването P013, фаза Ib изпитване с много групи на МК-3475 (пембролизумаб) при пациенти със злокачествени хематологични заболявания — Окончателен доклад на проучването	Първо тримесечие на 2019 г.
3. Постмаркетингово проучване за ефикасност (PAES): ПРУ трябва да подаде окончателен доклад от проучването P204: Рандомизирано, отворено фаза III клинично изпитване за сравняване на пембролизумаб с брентуксимаб ведотин при пациенти с рецидивиращ или рефрактерен класически Ходжкинов лимфом (сНЛ) — Окончателен доклад на проучването	Второ тримесечие на 2021 г.

4.	<p>Трябва да се проучи стойността на биомаркерите за прогнозиране на ефикасността на пембролизумаб, по-специално:</p> <p>Трябва да се изследват допълнителни биомаркери за прогнозиране на ефикасността на пембролизумаб, освен статуса на експресия на PD-L1 чрез имунохистохимия (Immunohistochemistry, ИНС) (напр. PD-L2, РНК отпечатъци, др.), заедно с повече информация относно модела на експресия на PD-L1, получена от текущите НДКБД проучвания (P001, P010, P024 и P042)</p> <p>и проучванията за уротелиален карцином (KN045, KN052):</p> <ul style="list-style-type: none"> • данни от нановеригата на РНК генната сигнатура • области на ИНС за PD-L2 • данни за РНК и протеомно профилиране на серум 	<p>Второ тримесечие на 2020 г. Второ тримесечие на 2019 г.</p>
5.	<p>Постмаркетингово проучване за ефикасност (PAES): ПРУ трябва да подаде окончателния доклад от проучването P045: рандомизирано, клинично изпитване с пембролизумаб (МК-3475) фаза III спрямо паклитаксел, доцетаксел или винфлунин при участници с рецидивиращ или прогресиращ метастатичен уротелиален карцином - Окончателен доклад от проучването</p>	<p>Трето тримесечие на 2018 г.</p>
6.	<p>Постмаркетингово проучване за ефикасност (PAES): ПРУ трябва да подаде окончателния доклад от проучването P052: клинично изпитване с пембролизумаб (МК-3475) фаза II при участници с авансирал/неподлежащ на резекция или метастатичен уротелиален карцином - Окончателен доклад от проучването</p>	<p>Второ тримесечие на 2019 г.</p>
7.	<p>Постмаркетингово проучване за ефикасност (PAES): ПРУ трябва да подаде доклад от проучването P361: рандомизирано, контролирано клинично изпитване с пембролизумаб фаза III със или без комбинирана платина-базирана химиотерапия, спрямо химиотерапия при участници с авансирал или метастатичен уротелиален карцином –Доклад от проучването</p>	<p>Второ тримесечие на 2019 г.</p>

ПРИЛОЖЕНИЕ III
ДАНИИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА И ЛИСТОВКА

A. ДАНИИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА

ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

КАРТОНЕНА ОПАКОВКА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

KEYTRUDA 50 mg прах за концентрат за инфузионен разтвор
пембролизумаб

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

Един флакон с прах съдържа 50 mg пембролизумаб. След разтваряне 1 ml концентрат съдържа 25 mg пембролизумаб.

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Помощни вещества: L-хистидин, L-хистидин хидрохлорид монохидрат, захароза, полисорбат 80.

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

прах за концентрат за инфузионен разтвор
1 флакон

5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Интравенозно приложение
За еднократна употреба.
Преди употреба прочетете листовката.

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

Приготвеният и/или разреден разтвор може да се съхранява за общ период до 24 часа в хладилник (2°C - 8°C).

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

Да се съхранява в хладилник (2°C-8°C).

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Merck Sharp & Dohme Limited
Hertford Road, Hoddesdon
Hertfordshire EN11 9BU
Обединено кралство

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА)

EU/1/15/1024/001 (1 флакон)

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Парт. №

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

Прието е основание да не се включи информация на Брайлова азбука.

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

PC:
SN:
NN:

МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ МАЛКИТЕ ЕДИНИЧНИ ПЪРВИЧНИ ОПАКОВКИ

ФЛАКОН

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

KEYTRUDA 50 mg прах за концентрат за инфузионен разтвор
пембролизумаб
интравенозно приложение
i.v.

2. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

EXP

4. ПАРТИДЕН НОМЕР

Lot

5. СЪДЪРЖАНИЕ КАТО МАСА, ОБЕМ ИЛИ ЕДИНИЦИ

6. ДРУГО

ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

КАРТОНЕНА ОПАКОВКА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

KEYTRUDA 25 mg/ml концентрат за инфузионен разтвор
пембролизумаб
100 mg/4 ml

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

Един флакон с 4 ml съдържа 100 mg пембролизумаб. Всеки ml концентрат съдържа 25 mg пембролизумаб.

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Помощни вещества: L-хистидин, L-хистидин хидрохлорид монохидрат, захароза, полисорбат 80, вода за инжекции.

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

концентрат за инфузионен разтвор
1 флакон

5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Интравенозно приложение след разреждане.
За еднократна употреба.
Преди употреба прочетете листовката.

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

Да не се разклаща.

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

Разреденият разтвор може да се съхранява до 24 часа в хладилник (2°C - 8°C).

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

Да се съхранява в хладилник (2°C-8°C).

Да не се замразява.

Да се съхранява в оригиналната опаковка, за да се предпази от светлина.

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА**11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Merck Sharp & Dohme Limited
Hertford Road, Hoddesdon
Hertfordshire EN11 9BU
Обединено кралство

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА)

EU/1/15/1024/002 (1 флакон)

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Парт. №

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ**15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА****16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА**

Прието е основание да не се включи информация на Брайлова азбука.

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

PC:
SN:
NN:

МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ МАЛКИТЕ ЕДИНИЧНИ ПЪРВИЧНИ ОПАКОВКИ

ФЛАКОН

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

KEYTRUDA 25 mg/ml концентрат за инфузионен разтвор
пембролизумаб
100 mg/4 ml
i.v.

2. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

EXP

4. ПАРТИДЕН НОМЕР

Lot

5. СЪДЪРЖАНИЕ КАТО МАСА, ОБЕМ ИЛИ ЕДИНИЦИ

6. ДРУГО

Б. ЛИСТОВКА

Листовка: информация за пациента

KEYTRUDA 50 mg прах за концентрат за инфузионен разтвор пембролизумаб (pembrolizumab)

▼ Този лекарствен продукт подлежи на допълнително наблюдение. Това ще позволи бързото установяване на нова информация относно безопасността. Можете да дадете своя принос като съобщите всяка нежелана реакция, която сте получили. За начина на съобщаване на нежелани реакции вижте края на точка 4.

Прочетете внимателно цялата листовка, преди да Ви бъде приложено това лекарство, тъй като тя съдържа важна за Вас информация.

- Запазете тази листовка. Може да се наложи да я прочетете отново.
- Важно е да носите Сигналната карта със себе си по време на лечението.
- Ако имате някакви допълнителни въпроси, попитайте Вашия лекар.
- Ако получите някакви нежелани реакции, уведомете Вашия лекар. Това включва и всички възможни нежелани реакции, неописани в тази листовка. Вижте точка 4.

Какво съдържа тази листовка

1. Какво представлява KEYTRUDA и за какво се използва
2. Какво трябва да знаете, преди да Ви бъде приложен KEYTRUDA
3. Как се прилага KEYTRUDA
4. Възможни нежелани реакции
5. Как да съхранявате KEYTRUDA
6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

1. Какво представлява KEYTRUDA и за какво се използва

KEYTRUDA съдържа активното вещество пембролизумаб, което е моноклонално антитяло. KEYTRUDA действа, като помага на имунната Ви система да се бори с рака.

KEYTRUDA се използва при възрастни за лечение на:

- вид рак на кожата, наречен меланом
- вид рак на белия дроб, наречен недребноклетъчен рак на белия дроб
- вид рак, наречен класически Ходжкинов лимфом
- вид рак, наречен рак на пикочния мехур (уротелиален карцином).

KEYTRUDA се използва при пациенти, при които рактът се е разпространил или не може да бъде премахнат чрез операция.

2. Какво трябва да знаете, преди да Ви бъде приложен KEYTRUDA

Не трябва да Ви се прилага KEYTRUDA

- ако сте алергични към пембролизумаб или към някоя от останалите съставки на това лекарство (изброени в точка 6 „Съдържание на опаковката и допълнителна информация”). Говорете с Вашия лекар, ако не сте сигурни.

Предупреждения и предпазни мерки

Говорете с Вашия лекар или медицинска сестра, преди да Ви бъде приложен KEYTRUDA.

Информирайте Вашия лекар, преди да получите KEYTRUDA, ако:

- имате аутоимунно заболяване (състояние, при което организъмът атакува собствените си клетки)
- имате пневмония или възпаление на белите дробове (наречено пневмонит)

- по-рано Ви е прилаган ипилимумаб, друго лекарство за лечение на меланом, вследствие на което сте получили сериозни нежелани реакции
- сте получили алергична реакция към лечение с други моноклонални антители
- имате или сте имали хронична вирусна инфекция на черния дроб, включително хепатит В или хепатит С
- имате инфекция с човешки имунодефицитен вирус (ХИВ) или имате синдром на придобита имунна недостатъчност (СПИН)
- имате чернодробно увреждане
- имате бъбречно увреждане
- имате трансплантиран солиден орган

По време на лечение с KEYTRUDA може да се проявят някои сериозни нежелани реакции. Може да получите повече от една нежелана реакция по едно и също време.

Ако имате някое от следните заболявания, обадете се или посетете Вашия лекар веднага. Той може да Ви даде други лекарства, за да предотврати по-тежки усложнения и да облекчи симптомите Ви. Може да отложи приложението на следващата доза KEYTRUDA или да преустанови лечението Ви с KEYTRUDA.

- възпаление на белите дробове, което може да включва задух, болка в гърдите или кашлица (вероятно фатални)
- възпаление на червата, което може да включва диария или усилена перисталтика, черни, катранени, лепкави изпражнения или изпражнения с кръв или слуз, силна болка в корема или болезненост, гадене, повръщане
- възпаление на черния дроб, което може да включва гадене или повръщане, намален апетит, болка в дясната страна на корема, пожълтяване на кожата или бялото на очите (склерите), потъмняване на урината, или кръвене или по-лесно посиняване от обичайно
- възпаление на бъбреците, което може да включва промени в количеството или цвета на урината
- възпаление на хормонални жлези (особено на щитовидната жлеза, хипофизата и надбъбречните жлези), което може да включва ускорена сърдечна дейност, загуба на тегло, повишено изпотяване, наддаване на тегло, косопад, усещане за студ, запек, по-дълбок глас, мускулни болки, замайване или припадък, главоболие, което не отшумява или необичайно главоболие
- диабет тип 1, който може да включва чувство на глад или жажда по-силно от обичайно, чести позиви за уриниране, или загуба на тегло
- възпаление на очите, което може да включва промени в зрението
- възпаление на мускулите, което може да включва мускулна болка или слабост
- възпаление на сърдечния мускул, което може да включва задух, неравномерен сърдечен ритъм, чувство на умора или болка в гръдния кош
- възпаление на панкреаса, което може да включва коремна болка, гадене и повръщане
- възпаление на кожата, което може да включва обрив, сърбеж, мехури, лющене или рани по кожата, и/или язви в устата или по лигавицата на носа, гърлото или гениталната област (вероятно фатални)
- инфузионни реакции, които могат да включват задух, сърбеж или обрив, замайване или треска.

Усложнения при трансплантация на стволови клетки, при която се използва донор на стволови клетки (алогенни) след лечение с KEYTRUDA. Тези усложнения може да бъдат тежки и може да доведат до смърт. Вашият медицински специалист ще Ви наблюдава за признаци на усложнения, ако сте преминали алогенна трансплантация на стволови клетки. Ако се подлагате на трансплантация на стволови клетки, кажете на лекаря, който ще извърши трансплантацията, че в миналото Ви е прилаган пембролизумаб.

Деца и юноши

KEYTRUDA не трябва да се прилага при деца и юноши на възраст под 18 години.

Други лекарства и KEYTRUDA

Информирайте Вашия лекар:

- ако приемате други лекарства, които потискат (отслабват) имунната система. Примери за такива лекарства включват кортикостероиди, като например преднизон. Тези лекарства могат да повлияят върху ефекта на KEYTRUDA. След като вече сте на лечение с KEYTRUDA, обаче, Вашият лекар може да Ви предпише кортикостероиди, за да намали нежеланите реакции, които може да получите при употребата на KEYTRUDA.
- ако приемате, наскоро сте приемали или е възможно да приемете други лекарства.

Бременност

- Не трябва да използвате KEYTRUDA, ако сте бременна, освен ако Вашия лекар специално не Ви препоръча.
- Ако сте бременна, смятате, че може да сте бременна или планирате бременност, уведомете Вашия лекар.
- KEYTRUDA може да доведе до увреждания или смърт на плода.
- Ако сте жена, която би могла да забременее, трябва да използвате подходящи средства за предпазване от забременяване, докато се лекувате с KEYTRUDA и поне 4 месеца след последната доза.

Кърмене

- Информирайте Вашия лекар, ако кърмите.
- Не кърмете по време на лечение с KEYTRUDA.
- Не е известно дали KEYTRUDA преминава в кърмата.

Шофиране и работа с машини

Не шофирайте и не използвайте машини, след като са Ви приложили KEYTRUDA, освен ако не сте сигурни, че се чувствате добре. Чувство на умора или слабост е много често срещан страничен ефект на KEYTRUDA. Това може да повлияе на Вашата способност за шофиране или работа с машини.

3. Как се прилага KEYTRUDA

KEYTRUDA ще Ви бъде приложен в болница или клиника под наблюдението на лекар с опит в лечението на рак.

- Вашият лекар ще Ви приложи KEYTRUDA чрез инфузия (вливане) във вената (интравенозно) за около 30 минути, на всеки 3 седмици.
- Вашият лекар ще прецени колко пъти трябва да Ви бъде приложено лекарството.

Препоръчителната доза е:

- 200 mg пембролизумаб, ако имате недребноклетъчен рак на белия дроб, който не е лекуван с химиотерапия преди това, класически Ходжкинов лимфом или ако имате рак на пикочния мехур.
- 2 mg пембролизумаб на килограм от телесното Ви тегло, ако имате меланом или ако имате недребноклетъчен рак на белия дроб, лекуван с химиотерапия преди това.

Ако сте пропуснали определения час за прилагане на KEYTRUDA

- Обадете се веднага на Вашия лекар, за да планира следващото Ви посещение.
- Много е важно да не пропускате доза от това лекарство.

Ако сте спрели да получавате KEYTRUDA

Преустановяването на лечението може да преустанови действието на лекарството. Не спирайте лечението с KEYTRUDA, освен ако сте обсъдили това с Вашия лекар.

Ако имате някакви допълнителни въпроси относно Вашето лечение, попитайте Вашия лекар.

Ще намерите тази информация също така в Сигналната карта на пациента, която ще получите от Вашия лекар. Важно е да пазите тази Сигнална карта и да я показвате на Вашия партньор или човека, който се грижи за Вас.

4. Възможни нежелани реакции

Както всички лекарства, това лекарство може да предизвика нежелани реакции, въпреки че не всеки ги получава.

Когато получите KEYTRUDA, може да получите някои сериозни нежелани реакции. Вижте точка 2.

Съобщават се следните нежелани реакции:

Много чести (може да засегнат повече от 1 на 10 души):

- диария; гадене
- сърбеж; кожен обрив
- чувство на умора

Чести (могат да засегнат до 1 на 10 души)

- болки в ставите
- намаляване на броя на червените кръвни клетки
- проблеми с щитовидната жлеза; горещи вълни
- понижен апетит
- главоболие; замайване; промяна във вкуса
- възпаление на белите дробове; задух; кашлица
- възпаление на червата; сухота в устата
- болка в корема; запек; повръщане
- червен надигнат кожен обрив, понякога с мехури; обезцветени петна по кожата
- мускулна болка, болки или болезненост; болка в мускулите и костите; болка в ръцете или краката; болка в ставите с подуване
- подуване; необичайна умора или слабост; втрисане; грипозно заболяване; висока температура
- повишени нива на чернодробни ензими в кръвта; отклонения в бъбречната функция
- реакция, свързана с инфузията на лекарството

Нечести (могат да засегнат до 1 на 100 души)

- намаляване на броя на белите кръвни клетки (неутрофили, левкоцити, лимфоцити и еозинофили); намаляване на броя на тромбоцитите (кръвонасядане или кръвене, появяващо се по-лесно)
- възпаление на хипофизната жлеза, разположена в основата на мозъка; намалена секреция на хормоните, произведени от надбъбречната жлеза; възпаление на щитовидната жлеза
- диабет тип 1; намален натрий, калий и калций в кръвта
- проблеми със съня
- припадък; липса на енергия; възпаление на нервите, причиняващо изтръпване, слабост; изтръпване или пареща болка в ръцете и краката
- сухо око; възпаление на очите; болка в окото; дразнене; сърбеж или зачервяване; неприятна чувствителност към светлина; виждане на петна
- възпаление на сърдечния мускул, което може да се прояви като задух, неравномерен сърдечен ритъм, чувство на умора или болка в гръдния кош
- високо кръвно налягане
- възпаление на панкреаса
- възпаление на черния дроб
- суха, сърбяща кожа; задебелени, понякога люспести, кожни образувания; косопад; възпаление на кожата; кожен проблем, подобен на акне, промени в цвета на косата; малки кожни подутини, бучки или рани

- възпаление на обвивката, която обгражда сухожилията
- възпаление на бъбреците
- повишени нива на амилаза, ензим, който разгражда нишестето; повишен калций в кръвта

Редки (могат да засегнат до 1 на 1 000 души)

- възпалителен отговор срещу тромбоцити или червени кръвни клетки
- нарушение на имунната система, което може да засегне белите дробове, кожата, очите и/или лимфните възли (саркоидоза)
- временно възпаление на нервите, причиняващо болка, слабост и парализа на крайниците; състояние, при което мускулите стават слаби и се уморяват лесно
- язва в тънките черва
- болезнени червени подутини под кожата
- сърбеж, мехури, лющене или рани по кожата, и/или язви в устата или по лигавицата на носа, гърлото или гениталната област (токсична епидермална некролиза или синдром на Стивънс-Джонсън)

Съобщаване на нежелани реакции

Ако получите някакви нежелани лекарствени реакции, уведомете Вашия лекар. Това включва всички възможни неописани в тази листовка нежелани реакции. Можете също да съобщите нежелани реакции директно чрез [националната система за съобщаване, посочена в Приложение V](#). Като съобщавате нежелани реакции, можете да дадете своя принос за получаване на повече информация относно безопасността на това лекарство.

5. Как да съхранявате KEYTRUDA

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

Не използвайте това лекарство след срока на годност, отбелязан върху картонената опаковка и етикета на флакона след „Годен до:“ и „EXP“. Срокът на годност отговаря на последния ден от посочения месец.

Да се съхранява в хладилник (2°C - 8°C).

От микробиологична гледна точка, приготвеният или разреден разтвор трябва да се използва незабавно. Приготвеният или разреден разтвор не трябва да се замразява. Ако разтворът не се използва веднага, доказана е химична и физична стабилност при употреба на KEYTRUDA за 24 часа при температура от 2°C до 8°C. Това общо 24-часово задържане от приготвянето може да включва съхранение до 6 часа при стайна температура (при температура 25°C или по-ниска). При съхранение в хладилник, флаконите и/или интравенозните сакове трябва да се оставят да достигнат стайна температура преди употреба.

Не съхранявайте останал неизползван инфузионен разтвор за повторна употреба.

Неизползваният лекарствен продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

Какво съдържа KEYTRUDA

Активното вещество е пембролизумаб. Един флакон съдържа 50 mg пембролизумаб.

След разтваряне 1 ml концентрат съдържа 25 mg пембролизумаб.

Другите съставки са L-хистидин, L-хистидин хидрохлорид монохидрат, захароза, полисорбат 80.

Как изглежда KEYTRUDA и какво съдържа опаковката
KEYTRUDA е бял до почти бял лиофилизиран прах.
Предлага се в картонени кутии, съдържащи един стъклен флакон.

Притежател на разрешението за употреба

Merck Sharp & Dohme Limited
Hertford Road
Hoddesdon
Hertfordshire EN11 9BU
Обединено кралство

Производител

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

За допълнителна информация относно това лекарство, моля, свържете се с локалния представител на притежателя на разрешението за употреба:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

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

България

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

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

Danmark

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

Malta

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

Deutschland

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

Nederland

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

Eesti

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

Norge

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

Ελλάδα

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

Österreich

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

España

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

France

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

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

Vistor hf.
Sími: + 354 535 7000

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

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

Polska

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

Portugal

Merck Sharp & Dohme, Lda
Tel: +351 21 4465700
clie@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

Дата на последно преразглеждане на листовката

Други източници на информация

Подробна информация за това лекарство е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата: <http://www.ema.europa.eu>.

Посочената по-долу информация е предназначена само за медицински специалисти:

Приготвяне и приложение

- Преди разтваряне флаконът с лиофилизиран прах може да се извади от хладилника (при температура 25°C или по-ниска) за не повече от 24 часа.
- По асептичен начин добавете 2,3 ml вода за инжекции, за да получите 25 mg/ml (рН 5.2-5.8) разтвор на KEYTRUDA. Всеки флакон съдържа излишък от 10 mg (0,4 ml), за да се осигури необходимото количество от 50 mg KEYTRUDA на флакон. След разтваряне 1 ml концентрат съдържа 25 mg пембролизумаб.
- За да се избегне образуването на пяна, добавяйте водата по стените на флакона, а не директно върху лиофилизирания прах.
- Бавно завъртете флакона, за да позволите на лиофилизирания прах да се разтвори. Оставете за не повече от 5 минути, за да изчезнат мехурчетата. Не разклащайте флакона.
- Лекарствените продукти за парентерално приложение трябва да се проверяват визуално за наличие на частици и промяна в цвета преди приложение. Приготвеният KEYTRUDA е бистър до слабо опалесциращ, безцветен до бледожълт разтвор. Ако се наблюдават видими частици, изхвърлете флакона.
- Изтеглете необходимия обем до 2 ml (50 mg) от KEYTRUDA и прехвърлете в интравенозен сак, съдържащ натриев хлорид 9 mg/ml (0,9%) или глюкоза 50 mg/ml (5%), за да подготвите разреден разтвор с крайна концентрация от 1 до 10 mg/ml. Смесете разредения разтвор чрез внимателно обръщане.
- От микробиологична гледна точка приготвеният или разреден разтвор трябва незабавно да се използва. Приготвеният или разреден разтвор не трябва да се замразява. Ако разтворът не се използва незабавно, доказана е химична и физична стабилност при употреба на KEYTRUDA за 24 часа при температура от 2°C до 8°C. Това общо 24-часово задържане от приготвянето може да включва съхранение до 6 часа при стайна температура (равна на или по-ниска от 25°C). При съхранение в хладилник, флаконите и/или интравенозните сакове трябва да се оставят да достигнат стайна температура преди употреба. Приложете инфузионния разтвор по интравенозен път в продължение на 30 минути, като използвате стерилен, апирогенен вграден или допълнителен филтър с ниско протеиново свързване 0,2 до 5 µm.
- Не прилагайте едновременно други лекарствени продукти през същата инфузионна линия.
- KEYTRUDA е само за еднократна употреба. Изхвърлете неизползваната част, оставаща във флакона.

Неизползваният лекарствен продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

Листовка: информация за пациента

KEYTRUDA 25 mg/ml концентрат за инфузионен разтвор пембролизумаб (pembrolizumab)

▼ Този лекарствен продукт подлежи на допълнително наблюдение. Това ще позволи бързото установяване на нова информация относно безопасността. Можете да дадете своя принос като съобщите всяка нежелана реакция, която сте получили. За начина на съобщаване на нежелани реакции вижте края на точка 4.

Прочетете внимателно цялата листовка, преди да Ви бъде приложено това лекарство, тъй като тя съдържа важна за Вас информация.

- Запазете тази листовка. Може да се наложи да я прочетете отново.
- Важно е да носите Сигналната карта със себе си по време на лечението.
- Ако имате някакви допълнителни въпроси, попитайте Вашия лекар.
- Ако получите някакви нежелани реакции, уведомете Вашия лекар. Това включва и всички възможни нежелани реакции, неописани в тази листовка. Вижте точка 4.

Какво съдържа тази листовка

1. Какво представлява KEYTRUDA и за какво се използва
2. Какво трябва да знаете, преди да Ви бъде приложен KEYTRUDA
3. Как се прилага KEYTRUDA
4. Възможни нежелани реакции
5. Как да съхранявате KEYTRUDA
6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

1. Какво представлява KEYTRUDA и за какво се използва

KEYTRUDA съдържа активното вещество пембролизумаб, което е моноклонално антитяло. KEYTRUDA действа, като помага на имунната Ви система да се бори с рака.

KEYTRUDA се използва при възрастни за лечение на:

- вид рак на кожата, наречен меланом
- вид рак на белия дроб, наречен недребноклетъчен рак на белия дроб
- вид рак, наречен класически Ходжкинов лимфом
- вид рак, наречен рак на пикочния мехур (уротелиален карцином).

KEYTRUDA се използва при пациенти, при които рактът се е разпространил или не може да бъде премахнат чрез операция.

2. Какво трябва да знаете, преди да Ви бъде приложен KEYTRUDA

Не трябва да Ви се прилага KEYTRUDA

- ако сте алергични към пембролизумаб или към някоя от останалите съставки на това лекарство (изброени в точка 6 „Съдържание на опаковката и допълнителна информация”). Говорете с Вашия лекар, ако не сте сигурни.

Предупреждения и предпазни мерки

Говорете с Вашия лекар или медицинска сестра, преди да Ви бъде приложен KEYTRUDA.

Информирайте Вашия лекар, преди да получите KEYTRUDA, ако:

- имате аутоимунно заболяване (състояние, при което организъмът атакува собствените си клетки)
- имате пневмония или възпаление на белите дробове (наречено пневмонит)

- по-рано Ви е прилаган ипилимумаб, друго лекарство за лечение на меланом, вследствие на което сте получили сериозни нежелани реакции
- сте получили алергична реакция към лечение с други моноклонални антители
- имате или сте имали хронична вирусна инфекция на черния дроб, включително хепатит В или хепатит С
- имате инфекция с човешки имунодефицитен вирус (ХИВ) или имате синдром на придобита имунна недостатъчност (СПИН)
- имате чернодробно увреждане
- имате бъбречно увреждане
- имате трансплантиран солиден орган

По време на лечение с KEYTRUDA може да се проявят някои сериозни нежелани реакции. Може да получите повече от една нежелана реакция по едно и също време.

Ако имате някое от следните заболявания, обадете се или посетете Вашия лекар веднага. Той може да Ви даде други лекарства, за да предотврати по-тежки усложнения и да облекчи симптомите Ви. Може да отложи приложението на следващата доза KEYTRUDA или да преустанови лечението Ви с KEYTRUDA.

- възпаление на белите дробове, което може да включва задух, болка в гърдите или кашлица (вероятно фатални)
- възпаление на червата, което може да включва диария или усилена перисталтика, черни, катранени, лепкави изпражнения или изпражнения с кръв или слуз, силна болка в корема или болезненост, гадене, повръщане
- възпаление на черния дроб, което може да включва гадене или повръщане, намален апетит, болка в дясната страна на корема, пожълтяване на кожата или бялото на очите (склерите), потъмняване на урината, или кръвене или по-лесно посиняване от обичайно
- възпаление на бъбреците, което може да включва промени в количеството или цвета на урината
- възпаление на хормонални жлези (особено на щитовидната жлеза, хипофизата и надбъбречните жлези), което може да включва ускорена сърдечна дейност, загуба на тегло, повишено изпотяване, наддаване на тегло, косопад, усещане за студ, запек, подълбок глас, мускулни болки, замаяване или припадък, главоболие, което не отшумява или необичайно главоболие
- диабет тип 1, който може да включва чувство на глад или жажда по-силно от обичайно, чести позиви за уриниране, или загуба на тегло
- възпаление на очите, което може да включва промени в зрението
- възпаление на мускулите, което може да включва мускулна болка или слабост
- възпаление на сърдечния мускул, което може да включва задух, неравномерен сърдечен ритъм, чувство на умора или болка в гръдния кош
- възпаление на панкреаса, което може да включва коремна болка, гадене и повръщане
- възпаление на кожата, което може да включва обрив, сърбеж, мехури, лющене или рани по кожата, и/или язви в устата или по лигавицата на носа, гърлото или гениталната област (вероятно фатални)
- инфузионни реакции, които могат да включват задух, сърбеж или обрив, замаяване или треска.

Усложнения при трансплантация на стволови клетки, при която се използва донор на стволови клетки (алогенни) след лечение с KEYTRUDA. Тези усложнения може да бъдат тежки и може да доведат до смърт. Вашият медицински специалист ще Ви наблюдава за признаци на усложнения, ако сте преминали алогенна трансплантация на стволови клетки. Ако се подлагате на трансплантация на стволови клетки, кажете на лекаря, който ще извърши трансплантацията, че в миналото Ви е прилаган пембролизумаб.

Деца и юноши

KEYTRUDA не трябва да се прилага при деца и юноши на възраст под 18 години.

Други лекарства и KEYTRUDA

Информирайте Вашия лекар:

- ако приемате други лекарства, които потискат (отслабват) имунната система. Примери за такива лекарства включват кортикостероиди, като например преднизон. Тези лекарства могат да повлияят върху ефекта на KEYTRUDA. След като вече сте на лечение с KEYTRUDA, обаче, Вашият лекар може да Ви предпише кортикостероиди, за да намали нежеланите реакции, които може да получите при употребата на KEYTRUDA.
- ако приемате, наскоро сте приемали или е възможно да приемете други лекарства.

Бременност

- Не трябва да използвате KEYTRUDA, ако сте бременна, освен ако Вашия лекар специално не Ви препоръча.
- Ако сте бременна, смятате, че може да сте бременна или планирате бременност, уведомете Вашия лекар.
- KEYTRUDA може да доведе до увреждания или смърт на плода.
- Ако сте жена, която би могла да забременее, трябва да използвате подходящи средства за предпазване от забременяване, докато се лекувате с KEYTRUDA и поне 4 месеца след последната доза.

Кърмене

- Информирайте Вашия лекар, ако кърмите.
- Не кърмете по време на лечение с KEYTRUDA.
- Не е известно дали KEYTRUDA преминава в кърмата.

Шофиране и работа с машини

Не шофирайте и не използвайте машини, след като са Ви приложили KEYTRUDA, освен ако не сте сигурни, че се чувствате добре. Чувство на умора или слабост е много често срещан страничен ефект на KEYTRUDA. Това може да повлияе на Вашата способност за шофиране или работа с машини.

3. Как се прилага KEYTRUDA

KEYTRUDA ще Ви бъде приложен в болница или клиника под наблюдението на лекар с опит в лечението на рак.

- Вашият лекар ще Ви приложи KEYTRUDA чрез инфузия (вливане) във вената (интравенозно) за около 30 минути, на всеки 3 седмици.
- Вашият лекар ще прецени колко пъти трябва да Ви бъде приложено лекарството.

Препоръчителната доза е:

- 200 mg пембролизумаб, ако имате недребноклетъчен рак на белия дроб, който не е лекуван с химиотерапия преди това, класически Ходжкинов лимфом или ако имате рак на пикочния мехур.
- 2 mg пембролизумаб на килограм от телесното Ви тегло, ако имате меланом или ако имате недребноклетъчен рак на белия дроб, лекуван с химиотерапия преди това.

Ако сте пропуснали определения час за прилагане на KEYTRUDA

- Обадете се веднага на Вашия лекар, за да планира следващото Ви посещение.
- Много е важно да не пропускате доза от това лекарство.

Ако сте спрели да получавате KEYTRUDA

Преустановяването на лечението може да преустанови действието на лекарството. Не спирайте лечението с KEYTRUDA, освен ако сте обсъдили това с Вашия лекар.

Ако имате някакви допълнителни въпроси относно Вашето лечение, попитайте Вашия лекар.

Ще намерите тази информация също така в Сигналната карта на пациента, която ще получите от Вашия лекар. Важно е да пазите тази Сигнална карта и да я показвате на Вашия партньор или човека, който се грижи за Вас.

4. Възможни нежелани реакции

Както всички лекарства, това лекарство може да предизвика нежелани реакции, въпреки че не всеки ги получава.

Когато получите KEYTRUDA, може да получите някои сериозни нежелани реакции. Вижте точка 2.

Съобщават се следните нежелани реакции:

Много чести (може да засегнат повече от 1 на 10 души):

- диария; гадене
- сърбеж; кожен обрив
- чувство на умора

Чести (могат да засегнат до 1 на 10 души)

- болки в ставите
- намаляване на броя на червените кръвни клетки
- проблеми с щитовидната жлеза; горещи вълни
- понижен апетит
- главоболие; замайване; промяна във вкуса
- възпаление на белите дробове; задух; кашлица
- възпаление на червата; сухота в устата
- болка в корема; запек; повръщане
- червен надигнат кожен обрив, понякога с мехури; обезцветени петна по кожата
- мускулна болка, болки или болезненост; болка в мускулите и костите; болка в ръцете или краката; болка в ставите с подуване
- подуване; необичайна умора или слабост; втрисане; грипоподобно заболяване; висока температура
- повишени нива на чернодробни ензими в кръвта; отклонения в бъбречната функция
- реакция, свързана с инфузията на лекарството

Нечести (могат да засегнат до 1 на 100 души)

- намаляване на броя на белите кръвни клетки (неутрофили, левкоцити, лимфоцити и еозинофили); намаляване на броя на тромбоцитите (кръвонасядане или кръвене, появяващо се по-лесно)
- възпаление на хипофизната жлеза, разположена в основата на мозъка; намалена секреция на хормоните, произведени от надбъбречната жлеза; възпаление на щитовидната жлеза
- диабет тип 1; намален натрий, калий и калций в кръвта
- проблеми със съня
- припадък; липса на енергия; възпаление на нервите, причиняващо изтръпване, слабост; изтръпване или пареща болка в ръцете и краката
- сухо око; възпаление на очите; болка в окото; дразнене; сърбеж или зачервяване; неприятна чувствителност към светлина; виждане на петна
- възпаление на сърдечния мускул, което може да се прояви като задух, неравномерен сърдечен ритъм, чувство на умора или болка в гръдния кош
- високо кръвно налягане
- възпаление на панкреаса
- възпаление на черния дроб
- суха, сърбяща кожа; задебелени, понякога люспести, кожни образувания; косопад; възпаление на кожата; кожен проблем, подобен на акне; промени в цвета на косата; малки кожни подутини, бучки или рани

- възпаление на обвивката, която обгражда сухожилията
- възпаление на бъбреците
- повишени нива на амилаза, ензим, който разгражда нишестето; повишен калций в кръвта

Редки (могат да засегнат до 1 на 1 000 души)

- възпалителен отговор срещу тромбоцити или червени кръвни клетки
- нарушение на имунната система, което може да засегне белите дробове, кожата, очите и/или лимфните възли (саркоидоза)
- временно възпаление на нервите, причиняващо болка, слабост и парализа на крайниците; състояние, при което мускулите стават слаби и се уморяват лесно
- язва в тънките черва
- болезнени червени подутини под кожата
- сърбеж, мехури, лющене или рани по кожата, и/или язви в устата или по лигавицата на носа, гърлото или гениталната област (токсична епидермална некролиза или синдром на Стивънс-Джонсън)

Съобщаване на нежелани реакции

Ако получите някакви нежелани лекарствени реакции, уведомете Вашия лекар. Това включва всички възможни неописани в тази листовка нежелани реакции. Можете също да съобщите нежелани реакции директно чрез [националната система за съобщаване, посочена в Приложение V](#). Като съобщавате нежелани реакции, можете да дадете своя принос за получаване на повече информация относно безопасността на това лекарство.

5. Как да съхранявате KEYTRUDA

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

Не използвайте това лекарство след срока на годност, отбелязан върху картонената опаковка и етикета на флакона след „Годен до:“ и „EXP“. Срокът на годност отговаря на последния ден от посочения месец.

Да се съхранява в хладилник (2°C - 8°C).

Да не се замразява.

Да се съхранява в оригиналната опаковка, за да се предпази от светлина.

От микробиологична гледна точка, продуктът трябва да се използва незабавно след разреждане. Разределеният разтвор не трябва да се замразява. Ако разтворът не се използва веднага, доказана е химична и физична стабилност при употреба на KEYTRUDA за 24 часа при температура от 2°C до 8°C. Това 24-часово задържане може да включва съхранение до 6 часа при стайна температура (при температура 25°C или по-ниска). При съхранение в хладилник, флаконите и/или интравенозните сакове трябва да се оставят да достигнат стайна температура преди употреба.

Не съхранявайте останал неизползван инфузионен разтвор за повторна употреба.

Неизползваният лекарствен продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

Какво съдържа KEYTRUDA

Активното вещество е пембролизумаб.

Един флакон с 4 ml съдържа 100 mg пембролизумаб.

Всеки ml концентрат съдържа 25 mg пембролизумаб.

Другите съставки са L-хистидин, L-хистидин хидрохлорид монохидрат, захароза, полисорбат 80 и вода за инжекции.

Как изглежда KEYTRUDA и какво съдържа опаковката

KEYTRUDA е бистър до слабо опалесциращ, безцветен до бледожълт разтвор, рН 5,2 – 5,8. Предлага се в картонени кутии, съдържащи един стъклен флакон.

Притежател на разрешението за употреба

Merck Sharp & Dohme Limited
Hertford Road
Hoddesdon
Hertfordshire EN11 9BU
Обединено кралство

Производител

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

За допълнителна информация относно това лекарство, моля, свържете се с локалния представител на притежателя на разрешението за употреба:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

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

България

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

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

Danmark

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

Malta

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

Deutschland

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

Nederland

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

Eesti

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

Norge

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

Ελλάδα

MSD A.Φ.B.E.E.
Τηλ: +30 210 98 97 300
dpoc_greece@merck.com

España

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

France

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

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

Vistor hf.
Sími: + 354 535 7000

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

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

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

United Kingdom

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

Дата на последно преразглеждане на листовката

Други източници на информация

Подробна информация за това лекарство е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата: <http://www.ema.europa.eu>.

Посочената по-долу информация е предназначена само за медицински специалисти:

Приготвяне и приложение на инфузията

- Не разклащайте флакона.
- Оставете флакона да се темперира до стайна температура (равна на или по-ниска от 25°C)
- Преди разреждане, флаконът с течност може да се извади от хладилника (температура равна на или по-ниска от 25°C) за срок до 24 часа
- Лекарствените продукти за парентерално приложение трябва да се проверяват визуално за наличие на частици и промяна в цвета преди приложение. Концентратът е бистър до слабо опалесциращ, безцветен до бледожълт разтвор. Ако се наблюдават видими частици, изхвърлете флакона.
- Изтеглете необходимия обем до 4 ml (100 mg) от концентрата и прехвърлете в интравенозен сак, съдържащ натриев хлорид 9 mg/ml (0,9%) или глюкоза 50 mg/ml (5%), за да подготвите разреден разтвор с крайна концентрация от 1 до 10 mg/ml. Всеки флакон съдържа излишък от 0,25 ml (общо съдържание на флакон 4,25 ml), за да се осигури необходимият обем от 4 ml концентрат. Смесете разределения разтвор чрез внимателно обръщане.
- От микробиологична гледна точка продуктът трябва незабавно да се използва след разреждане. Разределеният разтвор не трябва да се замразява. Ако разтворът не се използва незабавно, доказана е химична и физична стабилност при употреба на KEYTRUDA за 24 часа при температура от 2°C до 8°C. Това 24-часово задържане може да включва съхранение до 6 часа при стайна температура (равна на или по-ниска от 25°C). При съхранение в хладилник, флаконите и/или интравенозните сакове трябва да се оставят да достигнат стайна температура преди употреба. Приложете инфузионния разтвор по интравенозен път в продължение на 30 минути, като използвате стерилен, апирогенен вграден или допълнителен филтър с ниско протеинно свързване 0,2 до 5 µm.
- Не прилагайте едновременно други лекарствени продукти през същата инфузионна линия.
- KEYTRUDA е само за еднократна употреба. Изхвърлете неизполваната част, оставаща във флакона.

Неизползваният лекарствен продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.