

# KEYTRUDA<sup>®</sup> ▼

(pembrolizumab)

## *Važne bezbednosne informacije*

### Zdravstveni radnici Često postavljana pitanja

---

▼ Ovaj lek je pod dodatnim praćenjem. Time se omogućava brzo otkrivanje novih bezbednosnih informacija. Vi u tome možete da pomognete prijavljivanjem bilo koje neželjene reakcije koja se kod Vas javi Agenciji za lekove i medicinska sredstva Srbije (ALIMS) Nacionalnom centru za farmakovigilancu, Vojvode Stepe 458, 11221 Beograd; telefaks: (011) 3951 130; imejl: [nezeljene.reakcije@alims.gov.rs](mailto:nezeljene.reakcije@alims.gov.rs)

Sumnju na neželjene reakcije možete prijaviti kompaniji Merck Sharp & Dohme (MSD) tel: (011) 44 10 200; telefaks: (011) 44 10 203; imejl: [dpoc.serbia@merck.com](mailto:dpoc.serbia@merck.com)

---

Pre nego što propišete pembrolizumab,  
pročitajte prateći Sažetak karakteristika leka



## Sadržaj

---

Kako da koristim ovu brošuru?	4
Šta je pembrolizumab?	5
Kako se upotrebljava pembrolizumab?	6
Neželjene reakcije	7
Šta je Brošura sa informacijama za pacijenta?	10
Gde mogu da dobijem dodatne informacije?	11

## Kako da koristim ovu brošuru?

---

Pročitajte Sažetak karakteristika leka za lek KEYTRUDA® (pembrolizumab), kao i ovu edukativnu brošuru pre nego što propišete lek. Zajedno, oni će vam omogućiti da razumete kako se koristi pembrolizumab, a pomoći će vam da:

- razumete moguće neželjene reakcije
- neželjene reakcije zbrinete na odgovarajući način
- koristite, zajedno sa pacijentima, Brošuru sa informacijama za pacijenta i Karticu sa upozorenjima za pacijenta
- se postarate da su neželjene reakcije prijavljene na odgovarajući način

Ovaj edukativni materijal je obavezan uslov za stavljanja leka u promet. Informacije u ovoj brošuri je obezbedila kompanija Merck Sharp & Dohme (MSD) za onkologe, onkološke medicinske sestre, onkološke farmaceute, i druge zdravstvene radnike koji su uključeni u lečenje pacijenata koji primaju lek KEYTRUDA. Zdravstveni radnici treba da prijave svaku sumnju na neželjene reakcije na ovaj lek. Za način prijavljivanja neželjenih reakcija videti stranu 11.

## Šta je pembrolizumab?

---

Pembrolizumab je humanizovano monoklonsko antitelo koje se vezuje na receptor programirane ćelijske smrti-1 (PD 1) i blokira njegovu interakciju sa ligandima PD L1 i PD L2. PD 1 receptor je negativni regulator aktivnosti T-ćelija za koji je pokazano da je uključen u kontrolu imunološkog odgovora T-ćelija. Pembrolizumab pojačava odgovore T-ćelija, uključujući odgovore protiv tumora, blokiranjem vezivanja PD 1 za PD L1 i PD L2 koji su eksprimirani na antigen prezentujućim ćelijama, a mogu da ih eksprimiraju tumorske ili druge ćelije u tumorskom mikrokruženju.

### Za šta je indikovano pembrolizumab?

Za odobrene indikacije leka Keytruda videti priloženi Sažetak karakteristika leka.

Pembrolizumab je kontraindikovano kod bilo kog pacijenta sa preosetljivošću na aktivnu supstancu, pembrolizumab, ili neku od navedenih pomoćnih supstanci: L-histidin/L-histidin-hidrohlid, monohidrat; saharoza, ili polisorbitat 80.

## Kako se upotrebljava pembrolizumab

- Lečenje moraju da započnu i nadziru lekari specijalisti sa iskustvom u lečenju kancera.
- Preporučena doza pembrolizumaba je 2 mg/kg, primenjeno intravenski tokom 30 minuta svake 3 nedelje. Pacijente treba lečiti do progresije bolesti ili pojave neprihvatljive toksičnosti.
- Primećeni su netipični odgovori (tj. početno prolazno povećanje veličine tumora ili stanak novih malih lezija unutar prvih nekoliko meseci, nakon čega je usledilo smanjenje tumora).
- Preporučuje se nastavak lečenja kod klinički stabilnih pacijenata koji pokazuju početne znakove progresije bolesti, dok se progresija bolesti ne potvrdi.

### Primena u periodu trudnoće i dojenja

Savetujte žene u reproduktivnom periodu da moraju da koriste efikasnu kontracepciju tokom lečenja pembrolizumabom i još najmanje 4 meseca nakon poslednje doze. Pembrolizumab ne sme da se koristi u trudnoći, osim u slučajevima kada kliničko stanje žene zahteva lečenje ovim lekom.

Nije poznato da li se pembrolizumab izlučuje u majčino mleko. Kako je poznato da antitela mogu da se izlučuju u majčino mleko, ne može da se isključi rizik za novorođenče. Potrebno je odlučiti da li prekinuti dojenje ili prekinuti lečenje pembrolizumabom uzimajući u obzir korist dojenja za dete i korist lečenja za ženu.

## Neželjene reakcije

### Koje neželjene reakcije mogu da budu povezane sa lečenjem pembrolizumabom?

Bezbednost pembrolizumaba procenjena je kod 2799 pacijenata sa uznapredovalim melanomom ili nesitnoćelijskim karcinomom pluća koji su u kliničkim ispitivanjima primali lek u jednoj od tri doze (2 mg/kg svake 3 nedelje ili 10 mg/kg svake 2 ili 3 nedelje). U toj populaciji pacijenata najčešće neželjene reakcije (>10%) kod primene pembrolizumaba su bile umor (24%), osip (19%), pruritus (18%), proliv (12%), mučnina (11%) i artralgiya (10%). Većina prijavljenih neželjenih reakcija bila je 1. ili 2. stepena težine. **Klinički najznačajnije neželjene reakcije bile su imunološki uzrokovane neželjene reakcije i teške reakcije na infuziju.**

### Imunološki uzrokovane neželjene reakcije

Većina imunološki uzrokovanih neželjenih reakcija koje se javljaju za vreme lečenja pembrolizumabom je bila reverzibilna pa se zbrinjavala privremenim prekidom lečenja pembrolizumabom, primenom kortikosteroida i/ili suportivnom terapijom. Imunološki uzrokovane neželjene reakcije javile su se takođe nakon poslednje doze pembrolizumaba.

Kod pacijenata lečenih sa pembrolizumabom prijavljene su sledeće imunološki uzrokovane neželjene reakcije:

- Imunološki uzrokovan pneumonitis uključujući fatalne slučajeve
- Imunološki uzrokovan kolitis
- Imunološki uzrokovan hepatitis
- Imunološki uzrokovan nefritis
- Imunološki uzrokovane endokrinopatije (uključujući hipofizitis, dijabetes melitus tipa 1, uključujući dijabetesnu ketoacidozu, hipotireoidizam, hipertireoidizam i tireoiditis)
- Ostale imunološki uzrokovane neželjene reakcije (uveitis, artritis, miozitis, pankreatitis, teške kožne reakcije, *Guillain Barré*-ov sindrom, mijastenični sindrom, hemolitička anemija i parcijalni napadi koji se javljaju kod pacijenata sa upalom kojoj je žarište u moždanom parenhimu)

### Reakcije na infuziju

Kod pacijenata lečenih pembrolizumabom prijavljene su teške reakcije na infuziju.

Učestalost imunološki uzrokovanih neželjenih reakcija i reakcija na infuziju navedena je u odeljku 4.8 Sažetka karakteristika leka za lek KEYTRUDA.

## Neželjene reakcije

### Kako treba pratiti i zbrinjavati imunološki uzrokovane neželjene reakcije kod pacijenata lečenih pembrolizumabom?

Pre početka lečenja razgovarajte sa svojim pacijentom o imunološki uzrokovanim i ostalim neželjenim reakcijama koje mogu da se jave tokom lečenja pembrolizumabom.

U slučaju sumnje na imunološki uzrokovane neželjene reakcije, potrebno je obezbediti odgovarajuću procenu radi potvrde etiologije ili isključivanja drugih uzroka. Zavisno od težine neželjene reakcije:

- Odložiti primenu pembrolizumaba i primeniti kortikosteroide. Nakon poboljšanja do  $\leq 1$ . stepena, treba postepeno snižavati dozu kortikosteroida i nastaviti sa snižavanjem doze tokom najmanje 1 meseca.
- Razmotriti ponovno uvođenje pembrolizumaba u terapiju unutar 12 nedelja nakon poslednje doze pembrolizumaba ako neželjena reakcija ostane na  $\leq 1$ . stepena težine i ako je doza kortikosteroida snižena na  $\leq 10$  mg prednizona ili ekvivalentne doze na dan.
- Trajno prekinuti lečenje pembrolizumabom u slučaju da se ponovno pojavi bilo koja imunološki uzrokovana neželjena reakcija  $\geq 3$ . stepena i u slučaju bilo koje imunološki uzrokovane neželjene reakcije toksičnosti 4. stepena, osim endokrinopatija koje mogu da se kontrolišu supstitucionim hormonima..
- Na osnovu ograničenih podataka iz kliničkih ispitivanja kod pacijenata kod kojih imunološki uzrokovane neželjene reakcije nisu mogle da se kontrolišu upotrebom kortikosteroida, može da se razmotri primena drugih sistemskih imunosupresiva.

### Pratiti

<b>Imunološki uzrokovan pneumonitis</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>• moguće pojave znakova ili simptoma pneumonitisa.</li><li>• sumnja na pneumonitis mora da se potvrdi radiografskim snimanjem i moraju da se isključe drugi uzroci.</li></ul>
<b>Imunološki uzrokovan kolitis</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>• moguće pojave znakova i simptoma kolitisa, a druge uzroke isključiti.</li></ul>
<b>Imunološki uzrokovan hepatitis</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>• moguće promene u funkciji jetre (na početku lečenja, periodično tokom lečenja i prema potrebi na osnovu kliničke procene) i pojave simptoma hepatitisa i isključiti druge uzroke.</li></ul>
<b>Imunološki uzrokovan nefritis</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>• promene u funkciji bubrega i isključiti druge uzroke disfunkcije bubrega.</li></ul>
<b>Imunološki uzrokovane endokrinopatije</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>• moguće znakove i simptome hipofizitisa (uključujući hipopituitarizam i sekundarnu insuficijenciju nadbubrežnih žlezda) i isključiti druge uzroke.</li><li>• moguće pojave hiperglikemije ili drugih znakova i simptoma dijabetesa.</li><li>• moguće promene u funkciji štitaste žlezde (na početku lečenja, periodično tokom lečenja i prema potrebi na osnovu kliničke procene) i pojave kliničkih znakova i simptoma poremećaja štitaste žlezde.</li></ul>
<b>Ostale imunološki uzrokovane neželjene reakcije</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>• moguće pojave znakova ili simptoma: uveitisa, artritisa, miozitisa, pankreatitisa, teških kožnih reakcija, <i>Guillain Barré</i>-ov sindrom, mijasteničnog sindroma, hemolitičke anemije i parcijalnih napada koji se javljaju kod pacijenata sa upalom kojoj je žarište u moždanom parenhimu</li></ul>

## Reakcije na infuziju

Kod pacijenata lečenih pembrolizumabom prijavljene su teške reakcije na infuziju, uključujući preosetljivost na lek, anafilaktička reakcija, preosetljivost i sindrom otpuštanja citokina.

### Kako treba lečiti reakcije na infuziju?

- U slučaju teških reakcija na infuziju, potrebno je prekinuti infuziju i trajno prekinuti lečenje lekom KEYTRUDA.
- Pacijenti sa blagom ili umerenom reakcijom na infuziju mogu da nastave da primaju lek KEYTRUDA pod strogim nadzorom.
- Može da se razmotri premedikacija antipiretikom i antihistaminikom.

### Zbrinjavanje

- U slučaju događaja  $\geq 2$ . stepena potrebno je primeniti kortikosteroide (početna doza 1-2 mg/kg/dan prednizona ili ekvivalentne doze, koja se zatim postepeno snižava).
- Odložiti primenu pembrolizumaba u slučaju pneumonitisa 2. stepena.
- Trajno prekinuti primenu pembrolizumaba u slučaju pneumonitisa 3. stepena, 4. stepena ili rekurentnog pneumonitisa 2. stepena.

- U slučaju događaja  $\geq 2$ . stepena potrebno je primeniti kortikosteroide (početna doza 1-2 mg/kg/dan prednizona ili ekvivalentne doze, koja se zatim postepeno snižava).
- Odložiti primenu pembrolizumaba u slučaju kolitisa 2. ili 3. stepena.
- Trajno prekinuti primenu pembrolizumaba u slučaju kolitisa 4. stepena.

- Primeniti kortikosteroide:
  - za događaje 2. stepena: početna doza od 0,5-1 mg/kg/dan prednizona ili ekvivalentne doze, koja se zatim postepeno snižava.
  - za događaje  $\geq 3$ . stepena: 1-2 mg/kg/dan prednizona ili ekvivalentne doze, koja se zatim postepeno snižava.
- Zavisno od ozbiljnosti povećanja vrednosti enzima jetre, odložiti ili prekinuti primenu pembrolizumaba.

- U slučaju događaja  $\geq 2$ . stepena potrebno je primeniti kortikosteroide (početna doza od 1-2 mg/kg/dan prednizona ili ekvivalentne doze, koja se zatim postepeno snižava).
- Zavisno od ozbiljnosti povećanja vrednosti kreatinina:
  - odložiti primenu pembrolizumaba u slučaju nefritisa 2. stepena.
  - trajno prekinuti primenu pembrolizumaba u slučaju nefritisa 3. ili 4. stepena.

- U slučaju imunološki uzrokovanih endokrinopatija možda će biti potrebna dugotrajna hormonska supstitucionna terapija.
- Primeniti kortikosteroide za lečenje sekundarne insuficijencije nadbubrežnih žlezda, kao i supstituciju drugih hormona, ako je klinički indikovano.
- Odložiti primenu pembrolizumaba u slučaju simptomatskog hipofizitisa dok se ne uspostavi kontrola supstitucijom hormona. Potrebno je nadzirati funkciju hipofize i vrednosti hormona kako bi se osigurala odgovarajuća supstitucija hormona.
- Primeniti insulin za dijabetes tipa 1 i odložiti primenu pembrolizumaba u slučaju hiper-glikemije 3. stepena do uspostavljanja metaboličke kontrole.
- Hipotireoidizam može da se zbrine supstitucionom terapijom bez prekida lečenja i bez kortikosteroida.
- Hipertireoidizam može da se zbrine simptomatski. Odložiti primenu ili trajno prekinuti primenu pembrolizumaba u slučaju hipertireoidizma 3. ili 4. stepena.
- Kod pacijenata sa hipertireoidizmom 3. ili 4. stepena koji se poboljšao do 2. ili nižeg stepena, može da se razmotri nastavak lečenja pembrolizumabom nakon postepenog snižavanja doze kortikosteroida, ukoliko je potrebno. Treba nadzirati funkciju štitaste žlezde i vrednosti hormona kako bi se osigurala odgovarajuća supstitucija hormona.

- Odložiti primenu pembrolizumaba i primeniti kortikosteroide. Nakon poboljšanja do  $\leq 1$ . stepena, postepeno snižavati dozu kortikosteroida i nastaviti sa snižavanjem doze tokom najmanje 1 meseca.
- Pembrolizumab može ponovno da se uvede u terapiju unutar 12 nedelja nakon poslednje doze leka ako neželjena reakcija ostane na  $\leq 1$ . stepena težine i ako je doza kortikosteroida snižena na  $\leq 10$  mg prednizona ili ekvivalentne doze na dan.
- Lečenje pembrolizumabom mora da se trajno prekine u slučaju da se ponovno pojavi bilo koja imunološki uzrokovana neželjena reakcija 3. stepena i u slučaju bilo koje imunološki uzrokovane neželjene reakcije toksičnosti 4. stepena
- Na osnovu ograničenih podataka iz kliničkih ispitivanja kod pacijenata kod kojih imunološki uzrokovane neželjene reakcije nisu mogle da se kontrolišu upotrebom kortikosteroida, može da se razmotri primena drugih sistemskih imunosupresiva

## Šta je Brošura sa informacijama za pacijenta?

Važne informacije o lečenju pembrolizumabom su naglašene u Brošuri sa informacijama za pacijenta. Možete da koristite brošuru kao vodič koji će vam pomoći da započnete razgovor o lečenju sa pacijentom. Ako je potrebno pacijenti mogu sami da pregledaju brošuru kako bi bolje razumeli svoj režim lečenja.

Pored toga što daje pregled lečenja, Brošura sa informacijama za pacijenta pruža uputstva šta pacijent treba da uradi kada iskusi neželjene reakcije (npr. imunološki uzrokovane neželjene reakcije ili reakcije na infuziju).

**U svaku brošuru je uključena Kartica sa upozorenjima za pacijenta, koju pacijenti moraju da nose sa sobom sve vreme i pokažu je pri svakoj poseti drugim zdravstvenim radnicima osim lekaru koji im je propisao pembrolizumab.**

Uputite pacijenta da popuni sve relevantne delove kartice, uključujući i sve kontakt informacije lekara koji mu je propisao lek, pacijenta, i negovatelja koji pomaže pacijentu. Ova kartica može biti od velike pomoći prilikom hitnih poseta zdravstvenim ustanovama, gde ne poznaju pacijenta.

Molimo da odvojite malo vremena kako bi se osiguralo da pacijenti shvataju kako se koristi Kartica sa upozorenjima. Vidite da sadrži sažete informacije o lečenju i kako da se na odgovarajući način zbrinu neželjene reakcije. Naglasite pacijentima važnost popunjavanja i stalnog nošenja kartice

Najvažnije, pacijente treba podsetiti da ako iskuse neželjenu reakciju, treba odmah da potraže pomoć lekara i podvrgnu se hitnom lečenju.

## Gde mogu da dobijem dodatne informacije?

Više informacija o leku KEYTRUDA® ( pembrolizumab ) je dostupno u Sažetku karakteristika leka ili pozivanjem Merck Sharp & Dohme d.o.o., podružnice kompanije Merck & Co , Inc , na broj 011 44 10 200.

### Prijavljivanje neželjenih reakcija

Sumnju na neželjene reakcije na lek potrebno je da prijavite Agenciji za lekove i medicinska sredstva Srbije (ALIMS) na jedan od sledećih načina:

- popunjavanjem obrasca za prijavu neželjene reakcije koji je dostupan na internet stranici [www.alims.gov.rs](http://www.alims.gov.rs) i slanjem:
  - poštom na adresu Agencija za lekove i medicinska sredstva Srbije, Nacionalni centar za farmakovigilancu, Vojvode Stepe 458, 11221 Beograd, Republika Srbija
  - telefaksom na (011) 3951 130 ili
  - elektronskom poštom na [nezeljene.reakcije@alims.gov.rs](mailto:nezeljene.reakcije@alims.gov.rs)
- popunjavanjem ONLINE prijave dostupne na internet stranici [www.alims.gov.rs](http://www.alims.gov.rs)

Sumnju na neželjene reakcije na lek možete prijaviti nosiocu dozvole za lek KEYTRUDA® na jedan od sledećih načina:

- elektronskom poštom na [dpoc.serbia@merck.com](mailto:dpoc.serbia@merck.com) ili telefaksom na (011) 44 10 203
- pozivom na telefon: (011) 44 10 200

---

**Ako su Vam potrebne bilo kakve dodatne informacije o upotrebi pemrolizumaba, ili želite da dobijete dodatne kopije edukativnih materijala obratite se Odeljenju za medicinske informacije Merck Sharp & Dohme d.o.o. na [dpoc.serbia@merck.com](mailto:dpoc.serbia@merck.com).**

---



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